

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública
(Historia de la Ciencia)**



**EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN Y DETECCIÓN DE
TIPOS ONCOGENÉTICOS DEL VPH POR TECNOLOGÍA DE
CAPTURA DE HÍBRIDOS EN MUJERES SIN APARENTES
FACTORES DE RIESGO**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

David de la Fuente Villarreal

Bajo la dirección de los doctores
M^a Elisa Calle Purón
Javier Valero de Bernabé

Madrid, 2011

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA



**EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN Y
DETECCIÓN DE TIPOS ONCOGÉNICOS DEL
VPH POR TECNOLOGÍA DE CAPTURA DE
HÍBRIDOS EN MUJERES SIN APARENTES
FACTORES DE RIESGO**

TESIS DOCTORAL

David de la Fuente Villarreal

DIRECCIÓN:

**M^a Elisa Calle Purón
Javier Valero de Bernabé**

Madrid, 2011

INFORME DEL DIRECTOR/ES DE LA TESIS

Doña MARÍA ELISA CALLE PURÓN, Profesora Titular del Departamento de "Medicina Preventiva, Salud Pública e Historia de la Ciencia" de la Universidad Complutense de Madrid, y Don JAVIER VALERO DE BERNABÉ, Profesor Asociado del Departamento de "Obstetricia y Ginecología" de la Universidad Autónoma de Madrid, hacen constar que el trabajo de investigación realizado por Don DAVID DE LA FUENTE VILLARREAL que lleva por título "EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN Y DETECCIÓN DE TIPOS ONCOGÉNICOS DEL VPH POR TECNOLOGÍA DE CAPTURA DE HÍBRIDOS EN MUJERES SIN APARENTES FACTORES DE RIESGO" ha sido realizado bajo nuestra dirección siguiendo una rigurosa metodología, presentando unos resultados interesantes y unas conclusiones derivadas de los anteriores que hacen que dicho trabajo de investigación pueda ser defendido para optar al Grado de Doctor.

Fecha 10 de enero de 2011

Firma

D.N.I.

2703327

Fecha 10 de enero de 2011

Firma

D.N.I.

2195096

Fecha

Firma

D.N.I.

(6) EVALUADORES ESPECIALISTAS EN LA MATERIA

art. 4.9 b y 4.9 c de la Normativa de desarrollo del R.D. 1393/2007 (Deberá indicarse cual de los especialistas está incluido en el programa de Doctorado)

| | | | |
|--------|--|--------|--------------|
| Nombre | PALOMA ORTEGA MOLINA | D.N.I. | 50.938.024-Q |
| Centro | FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID | | |
| Nombre | LUIS MONTIEL LLORENTE | D.N.I. | 50.406.618 |
| Centro | FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID | | |
| Nombre | | D.N.I. | |
| Centro | | | |

APROBACIÓN DEL ÓRGANO RESPONSABLE DEL PROGRAMA DE POSTGRADO

(Se deberá reflejar la aprobación de la administración a trámite por el Órgano Responsable del Programa de Pstgrado, acompañando a este impreso los informes señalados en el art. 4.6, y los emitidos por los especialistas señalados en el apartado anterior, de acuerdo con la Normativa de Desarrollo de la UCM, del R.D. 1393/2007, por el que se establece la ordenación de las enseñanzas universitarias oficiales.

Reunida la Comisión de Doctorado del Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública e Historia de la Ciencia y una vez analizados la metodología y contenidos del trabajo de investigación realizado por Don DAVID DE LA FUENTE VILLARREAL que lleva por título "EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN Y DETECCIÓN DE TIPOS ONCOGÉNICOS DEL VPH POR TECNOLOGÍA DE CAPTURA DE HÍBRIDOS EN MUJERES SIN APARENTES FACTORES DE RIESGO" acuerdan informarlo favorablemente para que pueda ser defendida como Tesis Doctoral

Fecha

13 de enero de 2011

Firma



AGRADECIMIENTOS:

al Dr. med. **Santos Guzmán**, por su desinteresado apoyo y su amistad incondicional.
Sin su ayuda este proyecto no hubiera llegado a su fin.

a mis directores de tesis, Profs. Drs. **M. Elisa Calle** y **Jaier Valero**, por su paciencia,
empeño y dedicación en la culminación de este proyecto.

a las Dras. **Oralia Barboza** y **Raquel Garza**, quienes revisaron todo el material de
citologías y capturas, parte fundamental en la que se basan los hallazgos
y resultados de esta tesis.

a la Dra. M.C. **Irma M. Rivera**, por tanto tiempo dedicado a todo este proceso.

al Dr. **Roger A. González**, por su ayuda incondicional para poder
llevar a cabo esta tesis.

DEDICATORIA

a **Patty**,
mi mejor amiga, mi mayor apoyo y mi esposa desde hace 28 años.
Con todo mi amor.

a **Papá y Mamá**,
cuyo amor y especialísima amistad me han ayudado a conducir mi vida.

a **mis hijos**,
frutos de mi ser y mi razón de ser.

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| INTRODUCCIÓN | 12 |
| GENERALIDADES | 13 |
| <i>Anatomía Macroscópica y Microscópica del Útero</i> | 13 |
| • Regiones del Útero | 13 |
| • Epitelio Escamoso Estratificado | 15 |
| • Epitelio Cilíndrico | 16 |
| • Unión Escamoso-Cilíndrica | 17 |
| • Ectropión o Ectopia | 18 |
| • Metaplasia Escamosa | 18 |
| • Zona de Transformación | 19 |
| <i>Fisiología del Útero y Cérvix</i> | 20 |
| • Eje Hipotálamo-Hipófisis-Ovario-Útero | 20 |
| • La Pituitaria y el Ovario | 21 |
| • El Útero y el Endometrio – Morfología Uterina | 22 |
| • Receptores Uterinos de Estrógenos y de Progesterona | 22 |
| <i>Patología de Útero y Cérvix</i> | 23 |
| CÁNCER CÉRVICO-UTERINO | 23 |
| <i>Epidemiología del Cáncer Cérvico-Uterino</i> | 24 |
| • Epidemiología del Cáncer Cérvico-Uterino en América Latina | 25 |
| <i>Morbilidad y Mortalidad del Cáncer Cérvico-Uterino</i> | 26 |
| • Tendencias en la Incidencia y Mortalidad | 27 |
| • Tendencias del Cáncer Cérvico-Uterino en México | 28 |
| <i>Historia Natural del Cáncer Cérvico-Uterino</i> | 30 |
| <i>Clasificación del Cáncer Cérvico-Uterino</i> | 32 |
| <i>Factores de Riesgo del Cáncer Cérvico-Uterino</i> | 33 |
| <i>Prevención: Vacuna del VPH en México</i> | 35 |
| VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH) | 37 |
| <i>Asociación Entre el Virus del Papiloma Humano (VPH) y el Cáncer Cérvico-Uterino</i> | 37 |

| | |
|---|----|
| <i>Infecciones por VPH</i> | 39 |
| <i>Clasificación Clínico-Patológica del VPH</i> | 40 |
| <i>Prevalencia de la Infección por VPH</i> | 42 |
| <i>Mecanismos de la Infección por VPH</i> | 43 |
| <i>Cofactores de la Infección por VPH</i> | 45 |
| <i>Diagnóstico de la Infección por VPH Mediante la Tecnología del ADN</i> | 47 |
| • Metodología de las Pruebas de Detección del VPH | 48 |
| • Tecnología de la Captura de Híbridos® | 49 |
| HIPÓTESIS Y OBJETIVOS | 51 |
| HIPÓTESIS | 52 |
| OBJETIVO GENERAL | 52 |
| OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 52 |
| PACIENTES Y MÉTODOS | 53 |
| POBLACIÓN DE ESTUDIO | 54 |
| <i>Características de la Población de Estudio</i> | 54 |
| • Criterios de Inclusión | 54 |
| • Criterios de Exclusión | 54 |
| • Criterios de Eliminación | 54 |
| <i>Determinación del Tamaño Muestral</i> | 55 |
| MÉTODOS | 55 |
| <i>Diseño del Estudio</i> | 55 |
| <i>Toma de la Muestra</i> | 55 |
| <i>Métodos de laboratorio</i> | 56 |
| <i>Definición de las Variables</i> | 57 |
| <i>Método Estadístico</i> | 58 |
| RESULTADOS | 59 |
| DISCUSIÓN | 69 |
| CONCLUSIONES | 77 |

| | |
|--------------------------------|----|
| RESUMEN | 79 |
| SUMMARY | 82 |
| REFERENCIAS | 85 |
| ANEXOS | 94 |
| ANEXO A: CUESTIONARIO | 95 |
| ANEXO: CARTA DE CONSENTIMIENTO | 96 |

RELACIÓN DE TABLAS

| | | |
|------------------|---|----|
| Tabla 1. | Tasas de incidencia y mortalidad estandarizadas por edades por cada 100.000 habitantes en el año 2000. | 26 |
| Tabla 2. | Tasa de mortalidad estandarizada por edades por cada 100.00 habitantes en algunos países latinoamericanos, 1996-2001. | 28 |
| Tabla 3. | Factores de riesgo del cáncer cérvico-uterino. | 34 |
| Tabla 4. | Zonas abiertas de lectura del VPH. | 39 |
| Tabla 5. | Enfermedades causadas por VPH. | 41 |
| Tabla 6. | Análisis descriptivo de las variables cuantitativas. | 61 |
| Tabla 7. | Características y distribución de las pacientes infectadas (VPH+). | 65 |
| Tabla 8. | Distribución de las pacientes infectadas (VPH+) según la exploración ginecológica. | 66 |
| Tabla 9. | Distribución de las pacientes infectadas (VPH+) atendiendo a los hallazgos citológicos. | 66 |
| Tabla 10. | Análisis de los factores relevantes asociados al VPH analizados, en población sana e infectada (según la resultante de la prueba de Híbridos para VPH). | 67 |

RELACIÓN DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Anatomía del útero. | 14 |
| Figura 2. Epitelio escamoso estratificado (20x). | 15 |
| Figura 3. Epitelio cilíndrico (40x). | 16 |
| Figura 4. Criptas del epitelio cilíndrico (10x). | 17 |
| Figura 5. Unión escamoso-cilíndrica (UEC) (10x). | 17 |
| Figura 6. Representación esquemática del eje hormonal hipotálamo- pituitaria- -ovario-útero. | 21 |
| Figura 7. Representación esquemática de los cambios del útero, respecto a la longitud uterina y la relación cuello/cuerpo, desde el momento del nacimiento, pasando por la pubertad y hasta la adultez. | 22 |
| Figura 8. Mortalidad por cáncer cérvico-uterino según la entidad federativa, México 2005. | 29 |
| Figura 9. Esquema que representa la obtención y conservación de la muestra. | 56 |
| Figura 10. Tecnología de captura de híbridos (HC2). | 57 |
| Figura 11. Distribución de las muestras analizadas según flujo metodológico y riesgos observados. | 60 |
| Figura 12. Distribución porcentual de las paciente, según resultado del último Papanicolaou anterior al inicio de nuestro estudio. | 62 |
| Figura 13. Distribución porcentual, según situación ginecológica en el momento del estudio. | 62 |
| Figura 14. Distribución porcentual, según el resultado de la exploración ginecológica del cuello del útero. | 63 |

Figura 15. Distribución porcentual, según el resultado del diagnóstico citológico. 63

Figura 16. Distribución porcentual de los hallazgos adicionales. 64

ABREVIATURAS

| | |
|-----------------|---|
| ADN: | Acido desoxirribonucleico. |
| ARN: | Acido ribonucleico. |
| ASC-US: | Células escamosas atípicas de significado incierto. |
| AVAD: | Años de vida asociados a discapacidad. |
| CaCu: | Cáncer cérvico-uterino. |
| DOC: | Diagnóstico oportuno de cáncer. |
| E: | Genes de expresión temprana. |
| EUA: | Estados Unidos de América. |
| FDA: | Food and Drug Administration. |
| G1: | (del ingles growth) Primera fase del ciclo celular. |
| HC1: | Captura de híbridos primera generación. |
| HC2: | Captura de híbridos segunda generación. |
| IVSA: | Edad de inicio de vida sexual activa. |
| L: | Genes de expresión tardía. |
| LIEAG: | Lesión intraepitelial escamosa de alto grado. |
| LIEBG: | Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado. |
| NIC: | Neoplasia intraepitelial cervical. |
| ORF'S: | Zonas abiertas de lectura. |
| PCR: | Reacción en cadena de la polimerasa. |
| PNDOP: | Programa nacional de detección oportuna del cáncer. |
| PNTCaCu: | Programa nacional de tamizaje del cáncer cérvico-uterino. |
| Rb: | Retinoblastoma. |
| RLUs: | Unidades relativas de luz. |
| S: | (del ingles synthex) Segunda fase del ciclo celular. |
| SIDA: | Síndrome de inmunodeficiencia adquirida. |
| SV40: | Virus simiano 40. |
| UANL: | Universidad Autónoma de Nuevo León. |
| UEC: | Unión escamoso-cilíndrica. |
| VIH: | Virus de la inmunodeficiencia humana |
| VPH: | Virus del papiloma humano. |
| ZT: | Zona de transformación |

INTRODUCCIÓN

GENERALIDADES

El útero, también denominado matriz o seno materno, es el órgano de la gestación y el mayor de los órganos del aparato reproductor femenino de la mayoría de los mamíferos, incluyendo los humanos. Es un órgano muscular hueco, en forma de pera, extraperitoneal y situado en la pelvis mayor de la mujer; cuando adopta la posición en anteversión se apoya sobre la vejiga urinaria por delante, estando el recto por detrás. Situado entre la vagina y las trompas de Falopio, el útero aloja a la blástula que se implanta en el endometrio, dando comienzo a la gestación, que en la especie humana dura unos 280 días.¹

Anatomía Macroscópica y Microscópica del Útero

El útero consta de un cuerpo, una base o fondo, un cuello o cérvix y una boca. Está suspendido en la pelvis y se coloca con la base dirigida hacia arriba y hacia adelante, y el cuello dirigido un poco hacia atrás. Está conectado con la vagina por medio del cérvix; en cada uno de sus lados hay un ovario que produce óvulos o huevos que llegan a él a través de las trompas de Falopio.² Cuando no hay embarazo, el útero mide unos 7,6 cm de longitud, 5 cm de anchura y 2,5 cm de grosor. Durante la gestación, el óvulo fecundado se implanta en el revestimiento uterino, donde crece hasta alcanzar la madurez. Las paredes del útero son elásticas y se estiran durante el embarazo para albergar al feto en crecimiento.³ Aunque el útero es un órgano muscular posee un revestimiento de material glandular blando que durante la ovulación se hace más denso, momento en el cual está listo para recibir un óvulo fecundado. Si no se produce la fecundación, este revestimiento se expulsa durante la menstruación.⁴

- **Regiones del Útero**

El útero está formado por dos zonas anatómica y funcionalmente distintas (Fig. 1), que son:

- El **cuerpo uterino**, al que están unidas por los lados las trompas de Falopio. Está separado del cuello uterino o cérvix por el istmo uterino.

- El **cuello o cérvix uterino** se comunica con el istmo en su extremo superior, mientras que el extremo inferior termina haciendo protrusión en la porción superior de la vagina, lo que viene en denominarse portio u hocico de tenca. El orificio cervical externo, mediante el cual el cérvix desemboca en la vagina, adquiere diferente forma según la paridad, evento que puede visualizarse mediante la colposcopia, o examen cervical directo.⁵

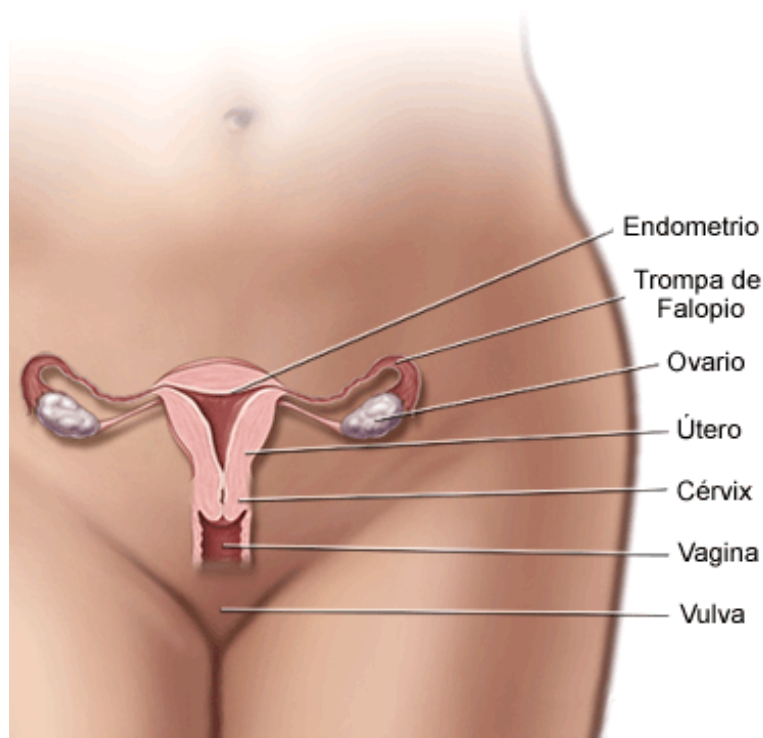


Figura 1.- Anatomía del útero.

El estroma del cuello uterino consiste en un tejido denso, fibromuscular, atravesado por la compleja trama de un plexo vascular, linfático y nervioso. La vascularización arterial del cuello uterino procede de las arterias ilíacas internas, a través de las divisiones cervical y vaginal de las arterias uterinas. El endocérnix tiene muchas terminaciones nerviosas, que son escasas en el exocérnix.⁶ El cuello uterino está recubierto por epitelio escamoso estratificado no queratinizante y por epitelio cilíndrico, estos dos tipos de epitelio confluyen en la unión escamoso-cilíndrica.⁷

• Epiteio Escamoso Estratificado

Normalmente el exocérnix está recubierto en gran parte por epiteio escamoso estratificado no queratinizante que contiene glucógeno. Es opaco, tiene muchas capas celulares, de 15 a 20 (Fig. 2), y es de color rosado pálido. Este epiteio puede corresponder al de origen, formado durante la vida embrionaria, o ser una neoformación metaplásica de los primeros años adultos. En las mujeres premenopáusicas el epiteio escamoso original es rosado, mientras que el de nueva formación presenta un aspecto rosado blanquecino a la exploración. La arquitectura histológica del epiteio escamoso del cuello uterino presenta, en el fondo, una única capa de células basales redondas, con núcleos grandes de coloración oscura y poco citoplasma, pegadas a la membrana basal (Fig. 2), que separa el epiteio del estroma subyacente. La unión epiteioestromal suele ser rectilínea. A veces es ligeramente ondulada, con cortas proyecciones de estroma a intervalos regulares denominadas papilas. Las partes del epiteio introducidas entre las papilas se denominan invaginaciones.⁷

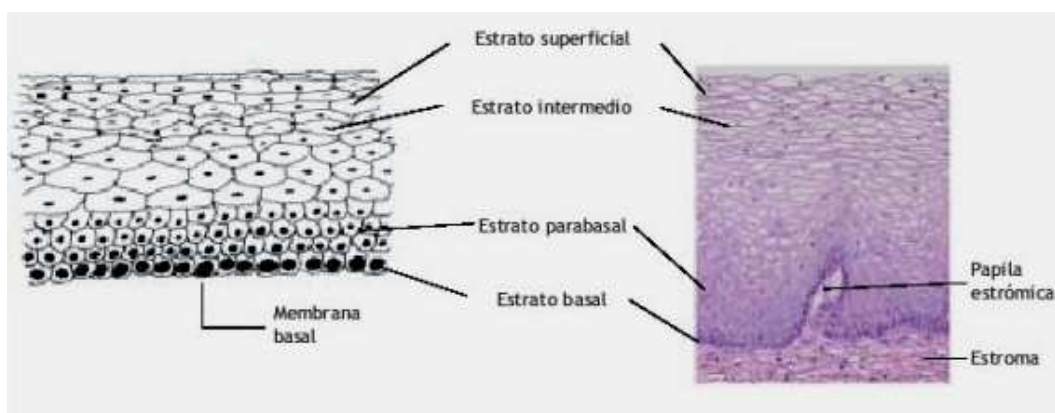


Figura 2. Epitelio escamoso estratificado (20x).

Las células basales se dividen y maduran para formar las siguientes capas celulares, llamadas parabasales, que también tienen núcleos relativamente grandes y oscuros, y citoplasma basófilo de color azul verdoso. Estas células siguen diferenciándose y madurando hasta constituir capas intermedias de células poligonales con citoplasma abundante y núcleos redondos pequeños que forman un entramado como

una cesta. Al proseguir la maduración, se forman las células grandes y sensiblemente planas, de núcleo pequeño, denso y picnótico, y citoplasma transparente, de las capas superficiales. En términos generales, de la capa basal a la superficial, estas células aumentan de tamaño mientras se reduce el de su núcleo.

La maduración del epitelio escamoso del cuello uterino depende de la presencia de estrógeno, la hormona femenina. En ausencia de estrógeno no se producen maduración ni glucogénesis totales. En consecuencia, después de la menopausia, las células no maduran más allá de la capa parabasal y no se acumulan en capas múltiples de células planas. El epitelio se vuelve delgado y atrófico. A la inspección visual aparece pálido, con manchas petequiales subepiteliales, por ser muy propenso a los traumatismos.⁷

- **Epitelio Cilíndrico**

El conducto cervical está recubierto de epitelio cilíndrico (a veces denominado epitelio mucíparo o glandular). Está compuesto de una única capa de células altas, con núcleos oscuros, cerca de la membrana basal (Fig. 3). Por tratarse de una única capa celular, su altura es mucho menor que la del epitelio escamoso estratificado del cuello uterino.



Figura 3. Epitelio cilíndrico (40x).

El epitelio cilíndrico no forma una superficie aplanada en el conducto cervical, sino que forma pliegues longitudinales múltiples que sobresalen en la luz del conducto, dando lugar a proyecciones papilares. También forma invaginaciones en el estroma

cervical, dando lugar a la formación de criptas endocervicales (a veces llamadas glándulas endocervicales) (Fig. 4). Las criptas pueden llegar a tener entre 5 y 8 mm desde la superficie del cuello uterino. Esta arquitectura compleja, con pliegues mucosos y criptas, da al epitelio cilíndrico una apariencia granular a la inspección visual.⁷

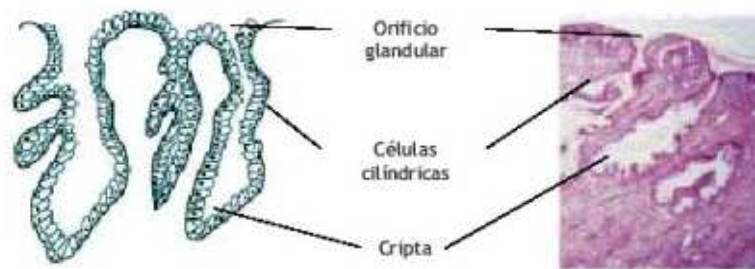


Imagen 4. Criptas del epitelio cilíndrico (10x).

- **Unión Escamoso-Cilíndrica (UEC)**

La unión escamoso-cilíndrica (Fig. 5) se presenta como una línea bien trazada con un escalón, por la diferente altura del epitelio pavimentoso y del cilíndrico. La ubicación de la unión escamoso-cilíndrica con relación al orificio cervical externo varía en la vida de una mujer y depende de varios factores, como la edad, el momento del ciclo hormonal, los traumatismos del parto, el uso de anticonceptivos orales o el embarazo (Fig. 5).

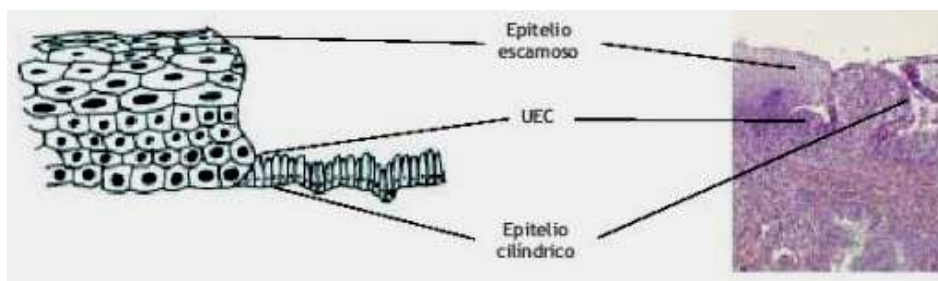


Figura 5. Unión escamoso-cilíndrica (UEC) (x10).

La unión escamoso-cilíndrica visualizable en la niñez, perimenarquia, pospubertad y primeros tiempos del período reproductivo se denomina UEC original, pues representa el empalme entre el epitelio cilíndrico y el epitelio pavimentoso ‘original’ de la embriogénesis y la vida intrauterina. Durante la niñez y la perimenarquia, la UEC original se encuentra en el orificio cervical externo, o muy cerca de él.

El proceso metaplásico en esta sección suele comenzar en la UEC original y desplazarse de forma centrípeta hacia el orificio externo durante el período reproductivo y hasta la perimenopausia.

- **Ectropión o Ectopia**

El ectropión o ectopia se define como la eversión del epitelio cilíndrico endocervical hacia el exocérnix. Se presenta como una zona rojiza grande en el exocérnix que rodea el orificio externo, siendo este un proceso normal, fisiológico, en la vida de una mujer.

- **Metaplasia Escamosa**

El reemplazo fisiológico del epitelio cilíndrico evertido por un epitelio escamoso neoformado se denomina metaplasia escamosa. El medio vaginal es ácido en los años fecundos y durante el embarazo, cuando la acidez vaginal destruye reiteradamente las células del epitelio cilíndrico en una zona del ectropión, con el tiempo las células son reemplazadas por un epitelio metaplásico neoformado.

El epitelio metaplásico escamoso, delgado y neoformado, se denomina inmaduro cuando presenta poca o ninguna estratificación. A medida que continúa el proceso, las células escamosas metaplásicas inmaduras evolucionan a epitelio metaplásico estratificado maduro. Para efectos prácticos, este último, se asemeja al epitelio escamoso estratificado original.

La metaplasia escamosa es un proceso irreversible y puede avanzar en grados diversos en distintas zonas del mismo cuello uterino, por lo que pueden visualizarse

múltiples zonas de madurez muy dispar en el epitelio escamoso metaplásico, con o sin islotes de epitelio cilíndrico.⁸

El epitelio metaplásico incipiente puede evolucionar de dos modos. En la gran mayoría de las mujeres, se convierte en epitelio metaplásico escamoso maduro, similar, para todos los efectos prácticos, al epitelio escamoso original normal que contiene glucógeno. En una minoría muy pequeña de las mujeres, puede evolucionar a epitelio atípico displásico. Algunos tipos de papilomavirus humanos (VPH) oncógenos pueden infectar persistentemente las células metaplásicas escamosas basales inmaduras y transformarlas en células atípicas con anomalías nucleares y citoplasmáticas. La proliferación y la expansión no controladas de estas células atípicas pueden conducir a la formación de un epitelio displásico anormal que puede volver a su estado normal, persistir como displasia o evolucionar a cáncer invasor al cabo de varios años. También se piensa que alguna metaplasia puede surgir por endocrecimiento a partir del epitelio escamoso del exocérnix.⁸

- **Zona de Transformación**

La zona del cuello uterino donde el epitelio cilíndrico ha sido reemplazado, o está reemplazándose, con el nuevo epitelio escamoso metaplásico se denomina zona de transformación (ZT). Corresponde al área del cuello uterino limitada distalmente por la UEC original y proximalmente por el límite más lejano del epitelio metaplásico, definido por la nueva UEC. En las mujeres premenopáusicas, la zona de transformación está plenamente ubicada en el exocérnix. A partir de la menopausia, el cuello uterino se reduce de tamaño, conforme descienden los niveles de estrógeno. En consecuencia, la zona de transformación puede desplazarse, primero parcialmente y luego plenamente, al conducto cervical. La zona de transformación puede considerarse normal cuando presenta metaplasia escamosa, incipiente o evolucionada, junto con zonas o islotes de epitelio cilíndrico, sin signos de carcinogénesis cervical. Se denomina zona de transformación anormal o atípica (ZTA) cuando en ella se observan signos de carcinogénesis cervical, como cambios displásicos. Identificar la zona de transformación tiene gran importancia en la colposcopia, pues casi todas las manifestaciones de carcinogénesis cervical ocurren en esta zona.⁹

Fisiología del Útero y Cérvix

El útero, y específicamente el endometrio, es un órgano dinámico que cambia constantemente a lo largo de una gran parte de la vida de la mujer. Los procesos fisiológicos fundamentales que ocurren desde la menarquia hasta la menopausia deben ser bien entendidos por los médicos para permitir el apropiado diagnóstico y tratamiento de los desórdenes subyacentes. Siendo el órgano terminal del eje hipotálamo-hipófisis-ovario-útero, el útero y el endometrio pueden afectarse significativamente por aquellos desórdenes que tengan impacto a cualquier nivel de este eje.¹⁰

Aun cuando el cuello uterino no sea tan intrínsecamente sensible como el endometrio a los cambios hormonales, sí ocurren variaciones importantes en él en relación con la edad, la paridad y, en menor grado, con la variación esteroidea. El histeroscopista debe conocer las variaciones de la fisiología uterina y cervical para, así, optimizar la visualización histeroscópica y minimizar las complicaciones, de forma que pueda establecerse la diferencia entre mirar dentro de un «mar rojo» o tener un campo cristalino y transparente que proporcione la mejor oportunidad de hacer el diagnóstico correcto.

- **Eje hipotálamo-hipófisis-ovario-útero**

En la mujer que menstrúa normalmente, la secuencia coordinada de eventos que comienza a nivel del hipotálamo y la pituitaria es lo que permite el apropiado desarrollo folicular, la secreción esteroidea, la ovulación y la función del cuerpo lúteo. El endometrio está íntimamente relacionado con la función o disfunción del hipotálamo, la pituitaria o el ovario como un órgano terminal que responde al estímulo estrogénico y progestacional (Fig. 6).¹⁰

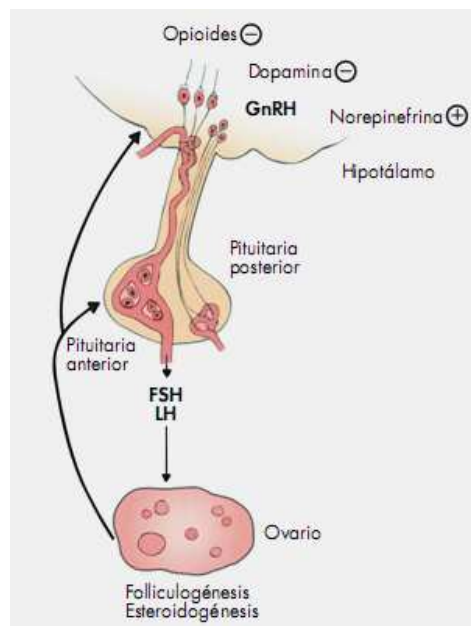


Figura 6. Representación esquemática del eje hormonal hipotálamo-pituitaria-ovario-útero.

• La pituitaria y el ovario

En respuesta a la GnRH los gonadotropos dentro de la pituitaria anterior liberan directamente la hormona folículo-estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH) hacia el interior de la circulación sistémica. Mientras que la vida media de la GnRH es de sólo 2 a 4 minutos, la vida media de la LH es mucho más prolongada. La modulación de la GnRH es lo que causa la liberación variable de las gonadotropinas permitiendo el apropiado desarrollo folicular ovárico. Durante la fase folicular, los niveles de la FSH afectan al desarrollo de las células de la granulosa, conduciendo, en última instancia, a que se seleccione un folículo dominante de entre una cohorte de folículos en desarrollo. Existe un incremento concomitante en la producción de 17β -estradiol. Finalmente, si los niveles séricos de estradiol son mayores de 200 pg/ml durante más de 24 a 48 horas, se produce una retroalimentación positiva sobre el hipotálamo y la pituitaria, resultando en el pico de LH a mitad del ciclo, con la subsiguiente ovulación.

Después de la ovulación, ocurre la luteinización de las células de la granulosa y de teca, y un marcado aumento del aporte vascular, originándose cuerpo lúteo. El cuerpo lúteo continúa secretando progesterona durante 12 a 14 días, a menos que sea rescatado por la producción de gonadotropina coriónica humana (hCG) debida a un embarazo.

El útero y el Endometrio - Morfología Uterina

El útero y el endometrio constituyen entidades dinámicas que cambian marcadamente desde el nacimiento, al pasar por la pubertad y hasta la menopausia. En el momento del nacimiento el útero es pequeño, midiendo sólo la mitad del tamaño del cuello uterino, de forma que todo el útero, incluido su cuello, mide sólo de 3 a 4 cm de longitud (Fig. 7).¹¹

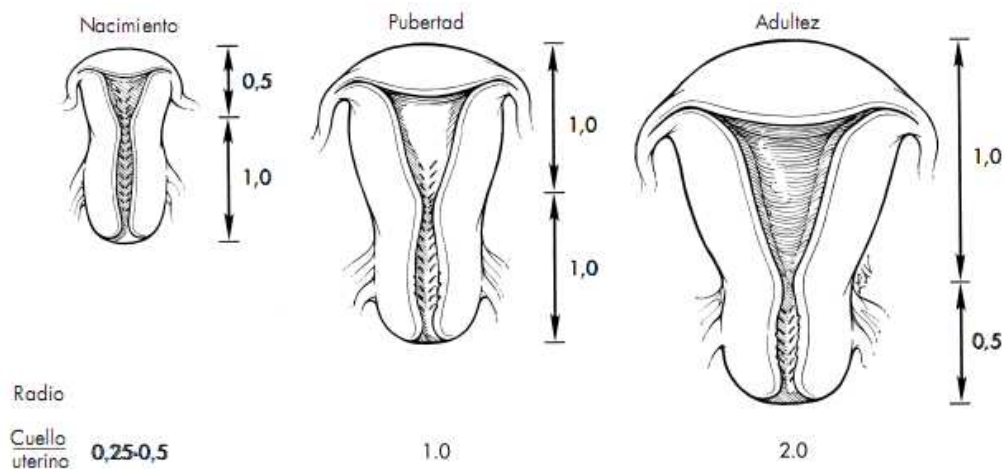


Figura 7. Representación esquemática de los cambios del útero, respecto a la longitud uterina y la relación cuello/cuerpo, desde el momento del nacimiento, pasando por la pubertad y hasta la adultez.

- **Receptores Uterinos de Estrógeno y de Progesterona**

Los receptores esteroideos son proteínas intracelulares que captan y enlazan sus respectivas hormonas de manera específica y con una elevada afinidad. Por definición, un receptor estrogénico es una proteína que capta y enlaza con gran afinidad sólo a los estrógenos pertenecientes al grupo de compuestos conocidos como hormonas esteroideas. Una elevada afinidad implica que la avidez del receptor por la hormona es lo suficientemente grande como para que los cambios en las concentraciones circulantes de las hormonas sean reflejados por la variación en la porción de receptores ocupados por las hormonas.

Los modelos del mecanismo de la acción de hormona esteroidea son los mismos para todas las especies, todos los esteroides y todos los tejidos blancos. La distribución de receptores estrogénicos y de progesterona dentro del útero humano no es uniforme. Se ha publicado que la cantidad de ambos receptores en el miometrio es entre dos y diez veces menor que en el endometrio. También se ha descrito que existe una distribución desigual de los receptores estrogénicos y de progesterona dentro del endometrio propiamente dicho.¹¹

Patología de Útero y Cérvix

El útero es propenso a las infecciones. La endometritis es una inflamación del revestimiento mucoso del útero que puede afectar tanto al cuello, como al cuerpo del órgano. El cáncer y los tumores fibrosos del útero son bastante frecuentes, al igual que la endometriosis que consiste en la aparición de revestimiento uterino por fuera del órgano femenino. La adenomiosis es la anidación del endometrio en la capa muscular del útero, el miometrio.

Por ser el órgano de la menstruación, el útero es propenso a sufrir alteraciones que causan hemorragia uterina disfuncional e hiperplasia endometrial; sin embargo, es el cáncer cérvico-uterino el que actualmente ha despegado como un grave problema de salud pública, afectando a mujeres y con frecuencia en aumento.¹²

CÁNCER CÉRVICO-UTERINO

El cáncer cérvico-uterino (CACU) se define como una alteración celular que se origina en el epitelio del cuello del útero y que se manifiesta, inicialmente, a través de lesiones precursoras de lenta y progresiva evolución, que se pueden suceder en etapas de displasia leve, moderada y severa. Puede evolucionar a cáncer in situ (circunscrito a la superficie epitelial) o a cáncer invasor, en el que el compromiso traspasa la membrana basal.¹³

El cáncer cérvico-uterino es una de las principales neoplasias malignas que afecta a las mujeres en el mundo y, en nuestro país, es la causa mas frecuente de mortalidad por cáncer en la mujer.¹ Desde hace varias décadas se ha reconocido su asociación

epidemiológica con el inicio temprano de la actividad sexual y especialmente con múltiples parejas sexuales. Esto ya sugería una etiología transmisible, pero más recientemente se ha demostrado su relación con la presencia del Virus del Papiloma Humano ó VPH, en el tejido neoplásico.

Epidemiología del cáncer cérvico-uterino

El cáncer cérvico-uterino representa la primera causa de muerte por neoplasias malignas en la población femenina y, a pesar de que desde hace más de 20 años se han realizado esfuerzos para su control, no se han reducido las tendencias de morbilidad y mortalidad generadas por este padecimiento.

El CaCu es una patología de interés mundial que merece estudiarse por ser la neoplasia más común en la mujer después del cáncer de mama, siendo un tema de creciente importancia en los programas sanitarios de todos los países. A nivel mundial, este cáncer constituye un problema de salud que afecta en particular a la mujer. Sin embargo, en América Latina y el Caribe son escasos los registros de la incidencia de este cáncer en la población general de áreas bien delimitadas y, lamentablemente, sólo unos pocos países cuentan con ellos.¹⁴

Inicialmente, y de forma errónea, se caracterizó el CaCu como un problema de salud pública para países en desarrollo; sin embargo, en Estados Unidos se calculaba que, en el año 2004, se diagnosticarían 10.520 nuevos casos y se producirían 3.900 muertes por esta enfermedad. El CaCu es un problema muy importante para la salud femenina en el mundo. La incidencia global anual de cáncer cérvico-uterino es de 371.000, y la mortalidad es de 190.000 al año. Se trata de la tercera causa más común de muerte de mujeres en el mundo. El 78% de los casos se presentan en países en desarrollo, donde el CaCu es la segunda causa más frecuente de mortalidad por cáncer en mujeres. No obstante, se cree que la considerable disminución de la mortalidad, y de manera más significativa en los países en desarrollo, es el resultado de un escrutinio efectivo.¹⁵

La literatura mundial establece que la detección en etapas iniciales, realizada en más del 80% de las mujeres en riesgo, favorece el éxito del tratamiento y el que tenga

un menor coste, además de acelerar la disminución de la incidencia y mortalidad atribuida al padecimiento.

- **Epidemiología del Cáncer Cérvico-Uterino en América Latina**

En 2000, se calculó que habría 470.606 casos nuevos y 233.372 defunciones por carcinoma del cuello uterino (cáncer cervicouterino) al año entre las mujeres de todo el mundo. Además, se calculó que más del 80 por ciento de esta carga se presentaría en los países menos desarrollados, donde esta enfermedad es la principal neoplasia maligna entre las mujeres.¹⁵

En la Región de las Américas, se pronosticaron 92.136 casos y 37.640 defunciones por cáncer cervicouterino, de los cuales el 83,9% y el 81,2% corresponderían a América Latina y el Caribe, respectivamente.¹⁶

Hoy en día, el cáncer cervicouterino sigue siendo una causa preponderante de mortalidad en las mujeres a nivel mundial, aunque es la neoplasia con el mayor potencial demostrado de prevención secundaria. Esta enfermedad es totalmente prevenible y curable, a bajo coste y con un bajo riesgo, cuando se cuenta con métodos para tamizar a mujeres asintomáticas, junto con un diagnóstico, tratamiento y seguimiento apropiados. No obstante, los programas de prevención en América Latina y el Caribe han tenido poco o ningún éxito.

En México, donde ha estado en marcha un programa para tamizar este cáncer durante más de 20 años, se han evitado menos de 13% de los casos potencialmente prevenibles. De manera análoga, en Costa Rica, ninguno de los programas de depuración implantados desde 1960 ha tenido repercusión sobre la incidencia o la mortalidad. En Cuba, donde también existen este tipo de programas desde 1968, se han observado, incluso, ligeros incrementos en la incidencia y la mortalidad, especialmente entre mujeres jóvenes.¹⁷

El análisis sobre la situación actual de México en cuanto a la atención del cáncer cérvico-uterino señala que las acciones cubren, en el mejor de los casos, solamente al 20% de la población con mayor riesgo epidemiológico. Estos datos indican la necesidad

de repetir la toma de la muestra en más del 60% de las pacientes en estudio, lo cual puede deberse tanto a deficiencias en la técnica de recolección de la muestra, como en el extendido y fijación del frotis, así como en el traslado de las laminillas. También se identifican deficiencias en la tinción y montaje y errores de interpretación en cerca del 50% de los frotis; todo ello, en conjunto, constituye un grave obstáculo para la detección oportuna de la enfermedad.¹³

Morbilidad y Mortalidad

Cuando se mide la carga de morbilidad en años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD), según lo cual un AVAD es igual a la pérdida de un año de vida saludable, cálculos recientes de la OMS sugieren que, en las Américas, el cáncer cervicouterino causa actualmente 471.000 AVAD.¹⁷

América Latina y el Caribe tienen algunas de las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer cervicouterino más altas del mundo, sólo superadas por las de África Oriental y Melanesia (Tabla 1).¹⁷

Tabla 1. Tasas de incidencia y mortalidad estandarizadas por edades por cada 100.000 habitantes en el año 2000.

| Región | Tasa de Incidencia | Tasa de Mortalidad |
|-------------------|--------------------|--------------------|
| África Oriental | 44,32 | 24,24 |
| Melanesia | 43,81 | 23,78 |
| Centro América | 40,28 | 17,03 |
| Caribe | 35,78 | 16,84 |
| América del Sur | 30,92 | 11,97 |
| América del Norte | 7,88 | 3,23 |

Ferlay et al: Globocan 2000, IARC

- **Tendencias en la Incidencia y Mortalidad**

Durante los últimos 40 años, las reducciones en la incidencia de cáncer cérvico-uterino han dado lugar a tasas significativamente bajas, inferiores a 10 casos por cada 100.000 mujeres, en Canadá, Estados Unidos y otras economías de mercado consolidadas. Sin embargo, en la mayoría de los países de América Latina y el Caribe, las tasas anuales de cáncer cervicouterino se mantienen altas, generalmente por encima de 20 casos por cada 100.000 mujeres.

De otra parte, pocos países de América Latina mostraron reducciones significativas en la mortalidad notificada durante el período de 1968 a 1993, en notable contraste con la experiencia norteamericana. Los datos anuales ajustados por edad relativos al Caribe también indican que la mortalidad por cáncer cérvico-uterino sigue siendo alta en esa subregión, con un promedio anual de 25 defunciones por cada 100.000 habitantes.

Los datos recientes de mortalidad de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) (1996-2001) indican una mortalidad por cáncer cervicouterino estandarizada por edades (TMEE) persistentemente alta en Nicaragua, El Salvador y Perú (Tabla 2). Si bien las tasas de mortalidad en algunos otros países parecen menores, ningún país en particular muestra una tasa tan baja como la de Canadá, donde, en 2000, se registró una tasa de mortalidad por cáncer cervicouterino estandarizada por edades de 1,17 defunciones por cada 100.000 mujeres.¹⁸

Tabla 2. Tasa de mortalidad estandarizada por edades por cada 100.00 habitantes en algunos países latinoamericanos, 1996-2001.

| País | TMEE 1996 | TMEE 1997 | TMEE 1998 | TMEE 1999 | TMEE 2000 | TMEE 2001 |
|----------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Argentina | 4,8 | 5,1 | 4,8 | 4,8 | 4,4 | 4,6 |
| Brasil | 6,7 | 7,0 | 7,3 | 7,6 | 6,9 | |
| Chile | 10,0 | 10,7 | 10,4 | 10,1 | 9,2 | 8,6 |
| Colombia | 13,3 | 12,8 | 13,3 | 13,3 | | |
| Costa Rica | 10,1 | 10,2 | 10,0 | 8,7 | 8,0 | 8,8 |
| República Dominicana | | 9,0 | 8,2 | 7,3 | | |
| Ecuador | 12,8 | 9,3 | 9,9 | 8,3 | 8,1 | |
| El Salvador | 13,3 | 11,2 | 20,1 | 18,8 | | |
| México | 13,2 | 12,9 | 12,7 | 12,6 | 11,9 | 11,4 |
| Nicaragua | 28,6 | 26,3 | 24,15 | 23,7 | 21,2 | |
| Panamá | 14,0 | 13,3 | 14,2 | 15,7 | 11,7 | |
| Perú | 16,1 | 15,1 | 14,8 | 15,9 | 15,9 | |
| Venezuela | 11,4 | 10,6 | 10,2 | 11,6 | 9,3 | |

Fuente: Organización Panamericana de la Salud, Unidad de Análisis de Salud y Sistemas de Información Sanitaria (AIS): Sistema de Información Técnica de la OPS

- **Tendencias del Cáncer Cérvico-Uterino en México**

En México, en el año 1974, se implementó el Programa Nacional de Detección Oportuna de Cáncer (PNDOC); a pesar de ello, la tasa de mortalidad por CaCu durante los últimos 25 años no ha disminuido debido a la baja cobertura y a los bajos estándares de calidad. Durante el periodo 1990-2000 se notificaron un total de 48.761 defunciones por CaCu,¹⁹ lo cual representó un promedio de 12 mujeres fallecidas cada 24 horas, con un crecimiento anual del 0,76%.²⁰

Anualmente se registran 4.000 muertes por CaCu, en el 2005 se registraron 4.270 casos con una tasa de 10,2 por 100.000 mujeres; sin embargo, para el año 2009, esta tasa se eleva a 19,3 casos por cada 100.000 mujeres.²¹



Figura 8. Mortalidad por cáncer cérvico-uterino según la entidad federativa, México 2005. (Fuente: Elaborado a partir de la base de datos de defunciones INEGI/Secretaría de Salud. Dirección General de Información en Salud).

A partir del año 2006, el cáncer de mama se vuelve la primera causa de mortalidad por cáncer en mujeres en México. A nivel regional, el cáncer de mama tiene tendencias ascendentes y es mayor en el norte del país y el Distrito Federal. Al comparar el riesgo de morir por cáncer de mama entre los años 2000 y 2006, el riesgo de fallecer por esta causa se redujo de 2,3 veces más para mujeres con residencia urbana, a 1,9 veces más; lo cual implica que mientras el riesgo para mujeres en áreas urbanas disminuye, en mujeres en áreas rurales aumenta. La tendencia ascendente generalizada de la mortalidad por cáncer de mama podría deberse a la virtual ausencia de infraestructura para el tamizaje y, en consecuencia, la imposibilidad de reconocer de manera oportuna esta neoplasia en México. Por su parte, la mortalidad por cáncer cervical es significativamente mayor en la región sur, donde existe un predominio de áreas marginadas, lo que tal vez indique que la accesibilidad geográfica y cultural a los servicios de detección oportuna sea menor, al tiempo que podría haber menor penetración de la educación para la salud sobre este tema. La pobreza, cuando se mide a través de un índice de marginación de la región donde viven las mujeres, se vincula con un limitado acceso a la atención primaria a la salud, así como escasas accesibilidad y

calidad de los programas de prevención poblacional que utilizan pruebas de tamizaje, lo cual tiene como resultado muertes por causas potencialmente prevenibles.²²

Por otra parte, diversos factores culturales y de injusticia social, expresados en la falta de percepción de riesgo de enfermedad y experiencias previas de despersonalización de los servicios de atención médica, han sido causas tradicionales de disparidad en salud y del incremento del número de muertes por cáncer en la mujer en la población marginada, al igual que el presente análisis evidencia en mujeres mexicanas.²²

Historia Natural del Cáncer Cérvico-Uterino

El cáncer cérvico-uterino es una enfermedad neoplásica maligna que se origina en el cérvix uterino y su progresión natural conduce a la muerte.

El cérvix es una zona de especial interés e importancia para los ginecobstetras; además de que ningún órgano es tan accesible en términos de diagnóstico y de tratamiento para el ginecooncólogo, representa un foco común de desarrollo de tejido maligno. Esta accesibilidad tan peculiar del cérvix para el estudio celular y tisular, así como para su revisión directa exhaustiva, ha permitido una intensa investigación de la naturaleza de sus lesiones malignas y ha generado grandes avances en la citología cervical y la colposcopia, lo que ha propiciado una reversión completa del pronóstico del cáncer en éste órgano.²³

Aun cuando el conocimiento actual es incompleto, los estudios realizados han mostrado que la mayoría de estos tumores tiene un inicio gradual y sus precursores preinvasores pueden mantenerse en una fase reversible o *in situ* durante varios años, al menos en algunas pacientes.

La causa del cáncer cérvico-uterino es desconocida, pero su desarrollo parece estar relacionado con agresiones y lesiones múltiples al cérvix. Los factores de riesgo descritos en los diferentes estudios realizados a nivel mundial y en el país son la edad (30-50 años), edad en el primer coito (15-17 años), cuadros frecuentes de infecciones de transmisión sexual, paridad (mayor de 5 partos), edad temprana en el primer embarazo

(menor de 15 años), cervicitis crónica, antecedentes de manipulación cervical, multiplicidad de parejas sexuales (5-6) y tabaquismo, los cuales están primordialmente vinculados a un bajo nivel socioeconómico y cultural, aunado a factores infecciosos locales, en particular, el virus del papiloma humano (vph), la tricomoniasis y el virus del herpes tipo II.²³

La participación de la infección por el VPH es motivo de extensa investigación en la actualidad y aunque no se ha encontrado una relación causal, la asociación de los tipos virales de bajo riesgo -tipos 6 y 11- con lesiones premalignas, y de los tipos virales de alto riesgo –tipos 16 y 18- con el cáncer invasor, sugieren una implicación activa en la transformación celular maligna. Sin embargo, una extensa revisión de la literatura concluye que en México la edad temprana en el primer coito, la infección por VPH, las múltiples parejas sexuales y el hecho de no haberse sometido nunca a un estudio de citología cervical son los factores más importantes relacionados con el desarrollo de este cáncer.²⁴

Algunos estudios demuestran que en mujeres latinoamericanas, en un intervalo de sólo 5 años, está aumentando significativamente la infección por VPH, sin acompañarse aún de un mayor número de alteraciones citológicas. Este incremento de la infección por VPH puede explicarse por una mayor exposición a nuevas parejas sexuales; de hecho, en ese período aumentaron las mujeres que estaban solteras y las que declaraban más de tres parejas sexuales en la vida. Los cambios observados en esta cohorte son consistentes con otros estudios nacionales recientes que reportan tendencia a adelantar la edad de inicio de actividad sexual y un aumento en el número de compañeros sexuales en la vida.²⁵

El cuadro clínico en las pacientes con enfermedad premaligna del cérvix involucra síntomas generales y poco específicos, pero el sangrado postcoito, la dispareunia y la secreción vaginal anormal son los más referidos. En el cáncer invasor, el sangrado genital, el dolor pélvico crónico, la obstrucción urinaria y la pérdida ponderal son los más señalados. Las complicaciones vinculadas con el cáncer invasor pueden relacionarse con los diferentes niveles económicos; no obstante, el sistema urinario es el más afectado, presentando manifestaciones graves de insuficiencia renal y alteraciones

ureterales y uretrales que deterioran el estado general de la paciente y su calidad de vida.

Clasificación del Cáncer Cérvico-Uterino

El término neoplasia intraepitelial cervical (nic) es utilizado para agrupar las anormalidades epiteliales del cérvix. La nic 1, denota que los cambios celulares involucran solamente un tercio del epitelio; la nic 2, involucra dos tercios del epitelio y en la nic 3, participa la totalidad del epitelio; las células epiteliales son de características malignas, pero confinadas al epitelio.²⁴

De otra parte, la Clasificación Histológica Internacional de Tumores, que es descriptiva, utiliza el término displasia, que connota lo mismo que nic en sus distintos grados: leve (1), moderada (2) y severa (3) (cuadro). Cuando se produce una ligera invasión a través de la membrana basal del epitelio, el término empleado es el de cáncer microinvasor.

El término cáncer invasor denota una franca participación del tejido subyacente al epitelio y su progresión ulterior es muy similar a otros cánceres ginecológicos, con base en la invasión de tejidos y órganos subyacentes, que culmina con metástasis a distancia.²⁶

La clasificación descriptiva de la neoplasia intraepitelial cervical (nic) es la siguiente:

- Displasia leve nic 1
- Displasia moderada nic 2
- Displasia severa nic 3
- Carcinoma in situ
- Carcinoma microinvasor.
- Carcinoma invasor.

A mediados de los años 70 los estudios realizados por el gobierno canadiense confirmaron que el cáncer cérvico-uterino es un problema que puede tener solución, y

concluyeron que la vigilancia citológica es útil en el cáncer epidermoide de cérvix por varios motivos:

1. El cáncer epidermoide invasor está precedido por un espectro de enfermedad que se extiende durante varios años y puede detectarse en estadios de displasia (nic), o de cáncer *in situ*.
2. Una proporción significativa de las pacientes con evidencia de displasia o cáncer *in situ* sin tratamiento desarrolla cáncer invasor.
3. La evidencia citológica de displasia o cáncer invasor puede obtenerse de forma segura y económica mediante el examen de laminillas procesadas con tinción de Papanicolaou.
4. Una vez que la displasia o el cáncer *in situ* han sido identificados, el avance de la enfermedad puede ser prevenido mediante procedimientos terapéuticos simples y vigilancia continua.

A partir de estas conclusiones han surgido numerosos estudios a nivel mundial que han dado origen al desarrollo de distintas formas de detectar, manejar y vigilar el cáncer cérvico-uterino. En los países subdesarrollados, donde este carcinoma continúa ocupando los primeros lugares como causa de muerte en mujeres de edad reproductiva, los esfuerzos han sido múltiples y no todos ellos han tenido resultados alentadores.²⁷

Factores de Riesgo del Cáncer Cérvico-Uterino

Existen diversos factores que predisponen a la aparición de este problema, sin embargo para fines operativos, estos pueden ser resumidos de la siguiente manera:²⁷

Tabla 3. Factores de riesgo del cáncer cérvico-uterino.²⁷

| ANTICONCEPTIVOS HORMONALES | ACCESO LIMITADO A LOS SERVICIOS DE SALUD | HÁBITO DE FUMAR | INFECCIONES VIRALES: | CONDUCTA SEXUAL |
|---|---|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> Hay evidencia de que su uso aumenta las posibilidades del riesgo de cáncer cérvico-uterino. <p>Estudios realizados en México² y Cuba³, revelaron en el primero una RM* de 1.9, y IC** de 95%. En el segundo, el factor de riesgo fue 2.8 veces mayor en quienes los usan.</p> | <ul style="list-style-type: none"> En las mujeres con escasos recursos se limita el acceso a los servicios de salud. | <ul style="list-style-type: none"> Algunas investigaciones señalan que las sustancias químicas del tabaco dañan el ADN de las células del cuello uterino. | <p>VIH, Herpes tipo 2 e infecciones genitales en general</p> <ul style="list-style-type: none"> En las mujeres infectadas con el VIH, un cambio precanceroso del cuello uterino puede transformarse con mayor rapidez que la normal en un cáncer invasivo. Las infecciones genitales no tratadas son un factor de riesgo. | <ul style="list-style-type: none"> Múltiples parejas sexuales. Multiparidad. Relaciones sexuales sin protección. Hipersexualidad cultural. Edad. Al inicio de vida sexual activa a temprana edad (antes de 18 años). |

El virus del papiloma humano (VPH) está considerado como el factor más importante que contribuye al desarrollo de cáncer cérvico-uterino. Parece que hay una relación entre la incidencia de cáncer cérvico-uterino y la prevalencia de VPH entre la población.¹⁵

La prevalencia del VPH en países con una alta incidencia de cáncer cérvico-uterino es aproximadamente del 10% al 20%, mientras que la prevalencia en países de baja incidencia es del 5% al 10%. Con respecto a la serotipificación, la mayor prevalencia de los tipos de VPH de alto riesgo oncogénico (tipos 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 58 y 59) se encuentra en África y América Latina, el serotipo VPH 16 es el más frecuente en el mundo, excepto en Indonesia y Argelia donde el VPH 18 es el más común, VPH 45 presenta alta frecuencia en África Occidental, y los tipos 33, 39 y 59 se concentran en Centroamérica y Sudamérica. En cuanto a la edad, el grupo más afectado por los serotipos: 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 58 y 59 es el de 35 a 64 años, y representa la primera causa de mortalidad en mujeres.²⁰

Otros factores epidemiológicos de riesgo asociados con el cáncer cérvico-uterino son: historia de tabaquismo, paridad, uso de anticonceptivos, iniciación temprana de

relaciones sexuales, elevado número de parejas sexuales, historia de enfermedades de transmisión sexual e inmunosupresión crónica.²⁸

Finalmente, se estima que, de forma aproximada, el 0,2% de las mujeres mayores de 40 años desarrollan cáncer cérvico-uterino, la edad promedio del diagnóstico es a los 45 años; no obstante, la enfermedad puede ocurrir inclusive en la segunda década de la vida. Si es diagnosticado oportunamente, más del 95% de las mujeres con carcinoma de cérvix incipiente pueden ser tratadas con éxito.²⁹

Prevención: Vacuna del VPH en México

En lo concerniente a la prevención de la patología, en México se cuenta con un programa nacional de tamizaje (PNTCaCu). La prueba citológica de Papanicolaou sigue dando la pauta para el diagnóstico de lesiones cervicales precancerosas o para la detección del carcinoma invasor, al igual que otras técnicas complementarias, como colposcopia, biopsia, tipificación viral e inmunohistoquímica. Estudios recientes muestran que la relación coste-efectividad del PNTCaCu en México se incrementa al introducir una combinación selectiva de Papanicolaou y captura de híbridos.³⁰ Así mismo, en la actualidad, se han desarrollado novedosos métodos de prevención que se están adoptando en la práctica médica -uno de ellos es la aplicación de la vacuna contra el VPH-, los cuales van dirigidos a lograr una reducción de esta neoplasia en todo el mundo.

En varios países con nivel de ingresos altos y en algunos de ingresos medios, se han introducido en los programas de inmunización dos vacunas para la profilaxis de las infecciones por VPH con los tipos 16 y 18.³¹

- Cervarix®. Vacuna bivalente, con dos proteínas antigénicas no infecciosas, para VPH 16 y 18.
- Gardasil®. Vacuna tetravalente, con cuatro proteínas antigénicas para VPH 16, 18, 6 y 11, las dos últimas para la prevención de verrugas genitales y papilomatosis respiratoria recurrente.

Existen diversos hallazgos claves respecto a la efectividad de las vacunas profilácticas contra VPH, entre ellos se encuentran:

1. Eficacia de 100% en la prevención de lesiones relacionadas con VPH 16-18, en mujeres antes del inicio de su vida sexual o que estén libres de la infección.
2. Buena persistencia de anticuerpos durante 7 años.
3. Aceptable perfil de seguridad.

En México, la vacuna contra el VPH se introduce en el año 2009, con un esquema de 0, 6 y 60 meses, las ventajas de la utilización de este esquema son las siguientes:³¹

- Es más sencillo organizar una estrategia de vacunación inicial con las dosis a los 0 y 6 meses, en niñas de 9 años de edad.
- Cuando sea necesario aplicar la tercera dosis, la vacuna tendrá un coste más accesible, por lo que en términos económicos será más efectiva y sostenible.
- La tercera dosis se aplicaría a los 14 años edad, previa al inicio de las relaciones sexuales en la mayoría de las adolescentes. El alza en los anticuerpos con la tercera dosis puede asegurar una mayor protección contra la infección persistente y sus consecuencias.

Las vacunas contra VPH se encuentran disponibles comercialmente, pero ningún país en Latinoamérica las ha introducido en el esquema de vacunación universal, a pesar de que existe una fuerte presión de la industria farmacéutica en países con ingresos medios para incorporarla como una política de salud. La región de Latinoamérica tiene una incidencia y mortalidad por cáncer cervical entre 3 y 10 veces mayor que la de los países industrializados, y el PIB es un criterio recomendado por la OMS para implementar políticas de inmunización contra VPH; consecuentemente el PIB y el presupuesto en salud son considerablemente más bajos en Latinoamérica y no hay una justificación para implementar programas de vacunación poblacional contra VPH, ante el elevado coste.³²

Un análisis de coste-efectividad de vacuna contra VPH en México determinó que las estrategias de prevención secundaria son más coste-efectivas para mujeres adultas,

con la utilización del Papanicolaou y captura de híbridos. Para que la vacunación contra VPH sea coste-efectiva, deberá tener un coste no mayor de 18 USD por dosis. Actualmente existen políticas de instrumentación de nuevas estrategias de prevención y control del cáncer cervical en México, con alternativas de prevención acordes al grupo de edad, que se han implementado a iniciativa del gobierno federal en áreas marginadas. Estos abordajes son creativos, porque son un intento por integrar en los modelos de prevención del cáncer cervical, a las madres (mujeres adultas) y a las hijas, de acuerdo con su nivel de prevención primario o secundario.³²

En lo concerniente al manejo de las pacientes que sufren las consecuencias de la viremia, existe una constante necesidad de acceder, recibir y entender la información sobre la infección por VPH, displasias y CaCu *in situ* que les permita disminuir sus estados de angustia y percepción de fatalidad. Recibir información oportuna y accesible de los médicos permite a las mujeres apropiarse de sus procesos de atención y aunque es una disposición ética, los prestadores de salud frecuentemente no ofrecen dicha información, lo que genera incertidumbre ante procesos desconocidos y obstaculiza una adecuada toma de decisiones, que se complica con componentes emocionales y valorativos.³³

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)

Asociación entre el Virus del Papiloma Humano (VPH) y el Cáncer Cérvico-Uterino

Inicialmente, los hallazgos sobre la relación existente entre la infección con el VPH, las lesiones intraepiteliales y el cáncer del cuello uterino fueron descritos en Maracaibo en 1971;³⁴ sin embargo, en 1977 zur Hausen sugirió que podía existir asociación entre el VPH y el cáncer cervical.³⁵ En esa misma década, se describieron los modelos de carcinogénesis inducida por virus en humanos, en pacientes con carcinomas escamosos cutáneos originados en epidermodisplasia verruciforme, enfermedad causada por un tipo de VPH.^{36,37}

Las verrugas o papilomas cutáneos han sido reconocidos desde la antigüedad y se presentan en prácticamente todas las especies de vertebrados; ya desde la primera década de 1900, Cliuffo estableció la etiología viral de las verrugas humanas inoculando

extractos libres de células de condiloma, demostrando de forma experimental la transmisión de hombre a hombre.³⁸

En 1933, Shope aisló el primer papilomavirus en los conejos cola de algodón³⁹ y, posteriormente, en estos mismos animales se provocaron carcinomas escamosos aplicando alquitrán de hulla como promotor tumoral de los papilomas.⁴⁰⁻⁴²

En 1956, Koss y Durfee⁴³ acuñaron el término *atipia coilocítica* para describir los cambios de las células escamosas anormales caracterizadas por grandes vacuolas perinucleares (coilocitos) que se encontraban en extendidos de pacientes con displasia y carcinoma invasor.⁴³ En 1976, Meisels y Fortin⁴⁴ y, en 1977, Purola y Savia⁴⁵ propusieron que las células del condiloma acuminado que por ultraestructura contenían partículas virales compatibles con VPH eran idénticas a los coilocitos descritos por Koss y Durfee. Finalmente, con el advenimiento de la biología molecular fue posible la caracterización molecular de este virus.⁴⁶⁻⁴⁸

El virus del papiloma humano es miembro de la familia *Papillomaviridae*, a la que también pertenecen el poliomavirus y el virus simiano 40 (SV40). Los papilomavirus se caracterizan por ser pequeños virus no envueltos que miden 45–55 nm de diámetro, con una cápside proteica icosaédrica.

Su genoma de ácido desoxirribonucleico (ADN) circular de doble cadena de aproximadamente 8.000 pares de bases de longitud, contiene 9-10 regiones codificantes, denominadas zonas abiertas de lectura (ORF's, por sus siglas en inglés). Dichos ORF's son secuencias de nucleótidos que codifican proteínas no estructurales (enzimas) involucradas en la regulación de las funciones virales, así como proteínas estructurales implicadas en la producción de las diferentes partículas del virus.⁴⁹

Aquellas que codifican proteínas no estructurales son conocidas como genes de expresión temprana (denominados E, del inglés “*early*”), y las que codifican proteínas estructurales se denominan genes de expresión tardía (denominados L, del inglés “*late*”), de acuerdo con el momento en que son expresados dentro del ciclo de replicación viral.⁵⁰

En el VPH, siete u ocho de las regiones ORF's codifican para genes tempranos, y únicamente dos, para genes tardíos; contiene además una región no codificante, conocida como región larga de control o región reguladora principal, cuyas secuencias se encargan de la regulación de la expresión de todos sus genes, tanto de la región temprana, como de la tardía.⁵¹

Se ha identificado la expresión de más de 20 secuencias de ARN mensajero, la mayoría en una forma específica a tipo celular y diferenciación. Los productos de los genes E6 y E7 han sido los más estudiados y, a causa de su interacción con los genes supresores p53 y Rb y de su papel en la transformación celular, se denominan oncogenes o genes transformantes; mientras que los genes denominados L1 y L2 codifican para diferentes proteínas de la cápside (Tabla 4).^{52,53}

Tabla 4. Zonas abiertas de lectura del VPH.

| Gen | Funciones Principales de Cada Uno de los Genes |
|-----|---|
| E1 | Modulador de la replicación de ADN |
| E2 | Regulación de la transcripción viral |
| E3 | Desconocida |
| E4 | Disrupción de la citoqueratina en células escamosas |
| E5 | Ligada a transformación celular y receptores de factores de crecimiento |
| E6 | Proliferación y transformación celular, ligada a p53 |
| E7 | Proliferación y transformación celular, activación de la transcripción, ligada a gen Rb |
| L1 | Mantenimiento de la proteína mayor de la cápside |
| L2 | Mantenimiento de la proteína menor de la cápside |

Infecciones por VPH

El primer paso en una infección con el VPH es la adhesión de viriones intactos a células basales de un epitelio escamoso, a partir de lo cual pueden ocurrir dos tipos de infecciones: productivas o latentes. En las **infecciones *activas* o *productivas***, la

replicación viral se lleva a cabo principalmente en células escamosas ya diferenciadas, esto es, en las capas intermedia y superficial del epitelio escamoso, en donde ocurre una intensa actividad de replicación del ADN viral, con producción de proteínas de la cápside y ensamblaje de nuevos viriones, los cuales producen cambios celulares característicos sobre las células infectadas. En un estudio citológico, los efectos citopáticos incluyen acantosis, vacuolización citoplásmica prominente, atipia nuclear y binucleación.

En la **infección de tipo *latente***, el ADN viral infecta predominantemente las células inmaduras (células basales o células metaplásicas) del epitelio escamoso, permaneciendo en la superficie sin replicarse, con el genoma en su forma circular libre (forma episomal) y no hay cambios morfológicos identificables en la citología, por lo que la detección viral en este tipo de infecciones solo puede hacerse por métodos moleculares.

Clasificación Clinicopatológica del VPH

En la actualidad, han sido descritos más de 100 tipos de VPH cuyas manifestaciones clínicas incluyen un amplio espectro de lesiones proliferativas en la piel y las mucosas oral, laríngea y de la región anogenital. Al menos 20 de los anteriores muestran tropismo por el tracto anogenital.⁵³

De acuerdo al tropismo tisular y las diferentes manifestaciones clínicas del VPH, se han constituido tres grupos clínico-patológicos: cutáneo, mucoso y el grupo de la epidermodisplasia verruciforme, como se describen en la Tabla 5.^{48,54,55} De gran interés es el grupo con afinidad hacia las mucosas, cuyo riesgo de progresión a cáncer constituye dos grupos: un grupo de riesgo bajo o no oncogénico, que incluye los tipos virales 6, 11, 42, 43 y 44, y cuyas principales manifestaciones clínicas son los condilomas acuminados cutáneos y la lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIEBG).⁵⁶ En contraste, los virus de riesgo alto u oncogénicos, que incluyen los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 67 y 68, se asocian a todo el espectro de lesiones intraepiteliales e invasoras, de origen escamoso, glandular y neuroendocrino.⁵⁷

Tabla 5. Enfermedades causadas por VPH.

| Grupo Clínico-Patológico | <i>Tipos Virales</i> | <i>Lesión Producida</i> |
|---------------------------------------|---|---|
| Cutáneo | 1, 4 | Verrugas plantares |
| | 2, 26, 28, 29, 38, 49, 57, 60, 63, 65 | Verrugas vulgares |
| | 3, 10, 27 | Verruga plana |
| | 7 | Condiloma de Butcher |
| Epidermodisplasia Verruciforme | 5 y 8* 9, 12, 14, 15, 17, 19-25, 36, 37, 46-50 | Lesiones maculares |
| Mucosotrópico | 13, 32 | Hiperplasia epitelial focal |
| | 6, 11, | LIEBG, Condiloma acuminado, Papilomas laríngeo y conjuntival |
| | 42-44, 53-55, 62, 66 | Principalmente LIEBG |
| | 16, 31, 33, 35, 52, 58, 67 | LIEBG, LIEAG, carcinoma escamoso invasor |
| | 18, 39, 45, 59, 68 | LIEBG, LIEAG, carcinomas Escamoso, glandular y neuroendócrino |

* Tipos virales asociados a epidermodisplasia verruciforme con progresión a carcinoma. LIEBG: Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado; LIEAG: Lesión intraepitelial escamosa de alto grado.

Los tipos 6 y 11, del grupo de bajo riesgo, y los tipos oncogénicos 16 y 18, representan dos terceras partes de todos los tipos de VPH asociados a neoplasias anogenitales. De hecho, se han reaislado, secuenciado y comparado genomas de diferentes papilomavirus; es de gran importancia mencionar que apoyándose en estudios epidemiológicos se ha demostrado la presencia de una variante asiático-americana de VPH16, que es de peor pronóstico y agresividad; mientras que la variante europea se halla más frecuentemente en lesiones malignas de cabeza y cuello.

El estudio de Ortiz López *et al.* se basa en la anterior premisa, por lo que se realizará disección molecular de VPHs de alto riesgo, además de una caracterización de la especificidad y potencia de sus variantes (datos no publicados, Protocolo). El tipo 16 y el resto de los tipos relacionados están más bien asociados a lesiones del epitelio

escamoso, mientras que el tipo 18 y el resto de su grupo de alto riesgo están más frecuentemente relacionados con las neoplasias glandulares.^{53,55}

Prevalencia de la Infección por VPH

La prevalencia de la infección por VPH difiere en las distintas poblaciones pues el resultado depende de muchas variables; éstas incluyen la sensibilidad de la prueba utilizada, el estilo de vida (factores de riesgo) del grupo estudiado, la presencia o ausencia de manifestaciones clínicas y otros cofactores.

Existen evidencias epidemiológicas y moleculares de la estrecha relación del VPH con el desarrollo del carcinoma cervical y sus precursores. Más del 90% de los carcinomas cérvico-uterinos contienen ADN de algún tipo de VPH, siendo el tipo 16 el de mayor prevalencia en estas lesiones, encontrándose en aproximadamente la mitad de los casos; seguido por el tipo 18, con un 12%.⁵⁸⁻⁶³ Se estima que aproximadamente el 1% de la población padece de verrugas genitales y que el 4% de todas las mujeres tienen lesiones intraepiteliales en el cérvix, siendo esta cifra aún mayor entre las mujeres jóvenes.⁵⁹⁻⁶² Se ha calculado la prevalencia del VPH en la población general de los EUA, siendo del 15 al 20% cuando se determina de manera conservadora;^{62,64} sin embargo, cuando se analiza en cohortes de mujeres jóvenes mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) esta cifra aumenta sorprendentemente, con valores que alcanzan hasta el 46%.^{65,66}

En un estudio realizado en jóvenes mexicanos con dos o más parejas sexuales, Sánchez-Alemán *et al.* encuentran una prevalencia de VPH del 14,4%.⁶⁷ El curso de la infección depende principalmente del tipo de VPH, así como de la edad de adquisición y del estado inmune de la paciente. Las mujeres menores de 35 años son más susceptibles de adquirir infecciones genitales con virus no oncogénicos, y en la mayoría de los casos desaparecen; en cambio, en las mujeres mayores de 35 años es más común la persistencia de la lesión con cambios clínicos y morfológicos y con mayor riesgo de progresión neoplásica.^{55,62,63,68,69}

Mecanismos de la Infección por VPH

Ortiz López *et al.* en un estudio pendiente de publicación y realizado en Monterrey, Nuevo León, México, encuentran que de un total de 3.419 muestras de frotis cervicales, 3.082 (90%) eran positivos para cadenas de β -globina, de éstos, se detectó genoma de VPH por la técnica de PCR en 599 muestras (19%). El modelo de carcinogénesis inducida por el virus del papiloma humano, se ha podido establecer basándose en evidencias epidemiológicas y moleculares.

Los productos génicos del VPH controlan estrechamente la red de oncogenes y anti-oncogenes celulares que regulan la proliferación celular y la síntesis de ADN.⁵³

El virus infecta tanto las células basales como las parabasales o las células de reserva, las cuales tienen la capacidad de dividirse y diferenciarse a epitelio escamoso, glandular o neuroendocrino; en el caso de las células con diferenciación escamosa, la maduración ocurre a través del engrosamiento del epitelio, con cambios moleculares previos a las alteraciones morfológicas. Si estas células son infectadas por el VPH pueden ocurrir diferentes secuencias de eventos.

El evento más común cuando las células basales morfológicamente normales son infectadas por el VPH, es que inhiban la expresión de los genes virales permitiendo la diferenciación celular a expensas de la pérdida de su capacidad de dividirse. Esta expresión se denomina “productiva” y afecta a las células que inician su diferenciación escamosa, en las que las regiones tempranas del virus permiten la expresión de todos los genes virales con producción de viriones completos (episomal) justo debajo de la superficie. Morfológicamente, esta lesión puede ser identificada como una lesión de bajo grado con células que muestran atipia coilocítica, las cuales usualmente revierten o se mantienen igual durante largo tiempo. En las lesiones de bajo grado, y en la mayoría de las de alto grado, el VPH es episomal y el gen E2 se encuentra intacto.^{67,69-74} De otra parte, las lesiones de alto grado se encuentran asociadas a la infección por tipos de VPH de riesgo alto, aunque no exclusivamente.

Por otro lado, los responsables de la pérdida del control de la proliferación celular son los genes virales transformantes E6/E7. En estudios realizados *in vitro* sobre cultivo de tejidos, se ha demostrado que los genes transformantes E6/E7 son complementarios y

cuando sólo se expresa uno, su poder transformante es muy débil; estos genes se expresan con mayor frecuencia en los tipos virales de riesgo alto, como 16 y 18, y su expresión no se observa en los de riesgo bajo, como 6 y 11.⁷⁵⁻⁸⁰

Si se tiene en cuenta la baja frecuencia de las lesiones de alto grado en comparación con las de bajo grado, se podría concluir que sólo en la minoría de los casos el efecto que producen los genes E6/E7 es eficiente para producir un fenotipo permanente o transformado.⁸¹

La sobre-expresión de los genes transformantes puede ser consecuencia de la pérdida del gen viral E2, cuya función es la producción de proteínas reguladoras de la transcripción de las regiones tempranas del virus que, a su vez, reprimen la transcripción de E6/E7; en las lesiones de bajo grado, y en la mayor parte de las de alto grado, el VPH se encuentra en su forma episomal y el E2 está intacto. Sin embargo, en más del 90% de los carcinomas, el VPH está integrado en el ADN de la célula huésped. La integración interrumpe los sitios de lectura de E2/E1, pero deja intactos a E6/E7, liberándolos de la regulación y permitiendo su expresión. Cuando la expresión de estos genes ocurre en la población de células que aún puede dividirse, da lugar al inicio de la proliferación celular a través del epitelio, que se traduce en una maduración escamosa desorganizada, con sobrecrecimiento de células basales. Estos cambios son interpretados morfológicamente como una lesión epitelial de alto grado. Couturier *et al.* han encontrado secuencias integradas de VPH cerca de los oncogenes c-myc, n-myc y c-Ha-ras del genoma humano,⁸² la interrupción de la secuencia reguladora de estos oncogenes podría liberar la expresión de las proteínas E6/E7.

Por otra parte, la oncoproteína E6 del VPH 16 se une a la proteína p53 y esta unión produce la degradación de la misma, dicha proteína p53 funge como un importante represor o controlador del crecimiento y diferenciación celular, en parte por estimulación de p21 y p16,⁸³⁻⁸⁵ y la proteína E7 parece impedir la regulación del crecimiento celular mediante una unión competitiva con la ciclina A1, la p107 y el gen del retinoblastoma. Éstos últimos regulan la progresión de las células desde la fase G₁ a la fase S,⁸³ lo que causa una importante pérdida del control de la proliferación celular y da como resultado una proliferación no controlada. En carcinomas que no contienen

VPH se han encontrado mutaciones puntuales en la p53 y en el gen del retinoblastoma.⁸⁴

Cofactores de la Infección por VPH

La secuencia de eventos anteriormente descritos son insuficientes para explicar los pocos casos en los no se encuentra integrado el virus VPH, es probable que se encuentren interactuando con una serie de cofactores o promotores tumorales, como el tabaquismo, otros virus, mutaciones genéticas al azar, etc. Estos cofactores actúan como inductores de inestabilidad cromosómica, con desarrollo de aneuploidia en el sitio específico en el que el VPH se integra al genoma, y con pérdida de los signos que regulan la expresión de E6/E7. Por otra parte, las células basales derivadas de la sobreexpresión de E6/E7 tienen mayor predisposición a la adquisición de errores genéticos adicionales, como mutaciones puntuales y selección clonal, entre otros. Es posible que los mutágenos externos o la predisposición genética del huésped promuevan el desarrollo de un fenotipo completamente maligno.⁵³

El modelo de carcinogénesis que explica el carcinoma de cérvix es un proceso multifactorial, donde otro importante factor es el sistema inmune del huésped, de tal manera que una supresión inmunológica proporciona el campo adecuado para el desarrollo de neoplasias, debido a que predispone a la infección con virus oncogénicos y permite que la proliferación neoplásica escape a los mecanismos reguladores del huésped. Esto queda demostrado por la evidencia epidemiológica de que la infección por VPH es más frecuente en individuos inmunosuprimidos, y los condilomas que desarrollan tienden a ser más grandes, multicéntricos y refractarios a tratamiento;⁸⁶ por otra parte, ciertos agentes terapéuticos, como la aziatropina, los corticosteroides y los agentes alquilantes, potencian aún más el compromiso del sistema inmune.

En este sentido, se ha visto que las pacientes con trasplante renal presentan un incremento del riesgo relativo de desarrollar cáncer de cérvix (5,4 veces más que la población general). Estudios publicados en pacientes con SIDA han demostrado un aumento en la frecuencia de lesiones intraepiteliales. Sun y Ellerbrock,⁸⁷ en un estudio realizado en Nueva York, encuentran que el 56% de las pacientes seropositivas para VIH tenían infección por VPH, frente al 31% de las seronegativas, con una prevalencia

acumulada del 83% y 62%, respectivamente; por otra parte, la persistencia de las lesiones intraepiteliales fue del 24% en el primer grupo y, del 4%, en el segundo. El tipo de VPH asociado con mayor frecuencia fue el 16. Por tanto, se puede concluir que, en las mujeres positivas para VIH, la prevalencia de infección por VPH de alto riesgo, así como la persistencia de la lesión, es mayor que en la población general.^{87,88}

Por otra parte, Delmas y Larsen⁸⁹ demuestran que la prevalencia y la incidencia de lesiones intraepiteliales, en las pacientes con VIH, es dos veces mayor en aquellas con recuento de linfocitos CD4+ inferior a 200×10^6 y, además, no responden al tratamiento si no han sido tratadas previamente con antiretrovirales.^{87,89,90}

Uno de los mayores impactos de las evidencias antes mencionadas, sobre el comportamiento biológico de las lesiones intraepiteliales, es la terminología implementada desde 1988 por el Sistema Bethesda, separando en dos grandes grupos las lesiones intraepiteliales del cérvix uterino: lesiones de bajo grado y de alto grado, según su riesgo para el desarrollo de carcinoma invasor del cérvix; de esto se deduce que, desde el punto de vista morfológico, sólo tiene importancia identificar las lesiones mediante los criterios establecidos, como bajo grado (displasia leve y condiloma), y alto grado (displasia moderada, severa y carcinoma *in situ*), y que no existe evidencia justificada para intentar clasificar las lesiones en todo el espectro de las displasias.⁹¹

Por otra parte, es importante interrelacionar los cambios morfológicos que ocurren en el epitelio y que observamos con microscopía convencional, con los cambios moleculares que han sufrido las células infectadas, como por ejemplo:

- Crecimiento nuclear e hiper cromasia, como resultado directo de la síntesis del ADN del huésped, mediada por la activación de los genes virales E6/E7.
- Aumento de la relación núcleo-citoplasma, a causa de una síntesis anormal del ADN del huésped mediada por E6/E7.
- Halos perinucleares, producidos por una forma anormal de citoqueratina regulada por la expresión del gen E4 del VPH.

El proceso de la integración y expresión de los oncogenes virales puede darse también de forma incompleta, de manera que las células provenientes de la superficie

tendrían un crecimiento nuclear menos importante; por el contrario, si el proceso se desarrolla de forma completa, las células del epitelio escamoso son identificadas morfológicamente como lesión de bajo grado.⁵³ A pesar de que los citopatólogos diferencian morfológicamente la lesión por VPH de la displasia leve, esta diferencia sólo representa una variación temporal dentro del ciclo de vida de las lesiones de bajo grado.

El modelo de neoplasia cervical escamosa no explica del todo la secuencia de eventos de las neoplasias glandulares y neuroendocrinas, ya que las células de reserva destinadas a una diferenciación glandular pierden el ambiente apropiado para la diferenciación escamosa y no pueden producir viriones, y el ciclo de vida del virus requiere de dicha diferenciación; la infección viral en células destinadas a la diferenciación glandular debe sufrir un proceso abortivo o ser latente en células endocervicales morfológicamente normales, ya que estas células no son permisivas. Esto podría explicar, en parte, que las lesiones glandulares sean menos frecuentes que las escamosas. El VPH 18 parece tener más éxito en inducir cambios glandulares que otros tipos, probablemente porque el VPH 18 tiene mayor facilidad para integrarse en el genoma humano y también porque parece tener mayor predisposición a integrarse en células que van a diferenciarse hacia otro tipo de epitelio.^{89,91-93}

Lutz *et al.* observan que p16 -normalmente supresor tumoral asociado a la quinasa y dependiente de ciclina (CDK, por sus siglas en inglés)- se encuentra aumentada en las lesiones glandulares y escamosas malignas o premalignas, y no, en las lesiones glandulares benignas, por una relación con la producción de las oncoproteínas virales E6/E7 del VPH 16. De tal manera que la p16 podría ser utilizada como un marcador inmunohistoquímico para diferenciar lesiones glandulares malignas de lesiones glandulares que semejan esta lesión, como la metaplasia tubárica, la hiperplasia microglandular y la endometriosis.⁹⁴

Diagnóstico de la Infección por VPH Mediante la Tecnología del ADN

Actualmente, el principal acercamiento para la prevención del CaCu ha sido mediante programas de detección oportuna del cáncer, lo cual se ha realizado a través del estudio citológico del Papanicolaou para la detección de lesiones precursoras. Sin

embargo, la sensibilidad y especificidad de la prueba de Papanicolaou depende de la destreza del observador en el reconocimiento y de la clasificación de las diferentes anormalidades en las células; por lo que las características histológicas sugestivas de infección por VPH son un predictor extremadamente pobre de la detección de la enfermedad. El desarrollo de sistemas de diagnóstico temprano para la detección de la infección por HPV ha sido problemático debido a que tanto la citología como la colposcopia identifican la lesión cervical en estadios muy avanzados. De esta forma, la aplicación de las pruebas moleculares ha sido exitosa en el diagnóstico temprano del CaCu. Estas técnicas moleculares se basan en el reconocimiento de secuencias de ADN de HPV por medio de hibridación del ADN, PCR-RFLP, captura de híbridos y el sistema de línea reversa.⁹⁵

La prueba para el diagnóstico de VPH de alto riesgo se ha propuesto como un método de estratificación de mujeres con anormalidades, de leves a limítrofes, halladas en los frotis de Papanicolaou en los programas convencionales para tamizar a la población^{96,97} y, también, como suplemento o posible reemplazo de la citología como prueba primaria de cribado.^{98,99}

Los miembros de la familia VPH no se pueden cultivar *in vitro*; por lo tanto, la detección del VPH depende estrictamente de análisis moleculares de la secuencia de ADN del virus.¹⁰⁰ Existen varias técnicas moleculares suficientemente sensibles y fiables para la detección del VPH, como la hibridación *in situ*, que implica el empleo de sondas para detectar secuencias específicas de ADN.¹⁰¹ Las muestras histológicas y la visualización de los núcleos teñidos que contienen VPH, bajo visión microscópica, son desafortunadamente inexactos y han sido superados por los métodos biológicos moleculares.^{102,103}

- **Metodología de las Pruebas de Detección del VPH**

Hay esencialmente tres tipos de métodos de hibridación de ácidos nucleicos usados para detectar el VPH, siendo estos la sonda de ácidos nucleicos directa, los métodos de amplificación blanco y la amplificación de la hibridación de la señal.

- **Métodos de sonda directa.** La técnica estándar es la “*Southern Blot*”, usada en los primeros estudios del VPH, detecta hasta 5.000 copias por muestra y fue considerado como método estándar de referencia.¹⁰⁴ Sin embargo, su aplicación de manera extensa es limitada debido a que es un método que consume tiempo, puede ser técnicamente difícil y frecuentemente dependiente del uso de sondas radiomarcadas con ³²P, además de la subjetividad de la interpretación autorradiográfica.¹⁰²
- **Amplificación blanco.** El método más comúnmente utilizado es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), creado en 1985 por Cetus Corporation®.¹⁰⁵ Se basa en una técnica de amplificación de regiones específicas de ADN *in vitro*, lo cual incrementa su sensibilidad. La PCR puede teóricamente producir un millón de copias, a partir de una molécula de ADN de doble cadena, después de 30 ciclos de amplificación.¹⁰⁶ Los inconvenientes de este tipo de métodos son: el uso de secuencias de VPH patentadas, lo que limita su empleo debido a restricciones legales del propietario de la marca; también el PCR está sujeto a contaminación ambiental debido a que material previamente amplificado puede potencialmente contaminar especímenes negativos y causar la obtención de resultados falsos positivos.¹⁰⁰
- **Amplificación de señal.** Alrededor de 1990, Digene Corporation desarrolló una patente para la detección de ácidos nucleicos por la tecnología de la Captura de Híbridos®⁷⁹ para diferentes agentes, entre los que se incluye el VPH.

- **Tecnología de la Captura de Híbridos®**

El primer kit para detectar VPH por medio de amplificación de señal, basado en la captura de híbridos, salió al mercado en 1995.¹⁰⁷ La técnica de la captura de híbridos (HC1,® por sus siglas en inglés) era relativamente rápida, se trataba de un procedimiento de tipo inmunoensayo, y estaba diseñada para detectar al menos 16 tipos de VPH,¹⁰⁸ divididos en tipos de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, y 56) y de bajo riesgo (6, 11, 42, 43, 44 y 53). Inicialmente, se empleó para aumentar la

sensibilidad de las pruebas basadas en el frotis convencional de Papanicolaou y para proveer un valor predictivo negativo significativo para evaluar la displasia cervical.¹⁰⁹ En marzo de 2000, en USA la "*Food and Drug Administration* (FDA)¹⁰⁷ aprobó la segunda generación de este método. La captura de híbridos de segunda generación (HC2[®]) es una prueba estandarizada que se emplea de manera muy extensa en estudios de investigación, y ha sido de uso clínico de rutina durante casi 3 años. La Captura de Híbridos[®] es una técnica no radiactiva, quimioluminiscente que se puede realizar en la mayoría de los laboratorios clínicos con experiencia en pruebas de alta complejidad.¹⁰⁰ La HC2[®] puede diferenciar entre los dos grupos de ADN del VPH: VPH de bajo riesgo carcinogénico (6,11, 42, 43 y 44), y el grupo de subtipos de VPH de alto riesgo carcinogénicos (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68),^{100,110} a un nivel de 1pg/ml cada uno, que corresponde a 5.900 genomas de VPH cada prueba.¹¹¹ La prueba del VPH por HC2[®] en mujeres con diagnóstico citológico de ASC-US VPH han tenido en promedio una sensibilidad del 90% y una especificidad de 70%.

Su gran ventaja, además de la alta sensibilidad y especificidad, radica en el valor predictivo negativo, de forma que una paciente con una citología negativa y una determinación de VPH negativa, tiene unas probabilidades prácticamente nulas de tener alguna lesión en aquel momento. Este detalle puede utilizarse para elaborar programas de screening combinados e incluso para efectuar controles de calidad de la citología.¹¹²

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

La prevalencia de infección por VPH en la población femenina sin aparentes factores de riesgo, se encuentra por debajo de la observada en el estudio de Sánchez Alemán, la cual fue del 14,4%.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia de infección por el virus del papiloma humano (VPH) en la población femenina, sin aparentes factores de riesgo, que espontáneamente acude a realizarse la prueba de Papanicolaou en el Hospital Universitario “Dr. José E. González” durante el periodo 2006 - 2008.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

PRIMERO. Determinar la distribución de los diferentes tipos oncogénicos de VPH (alto y bajo riesgo) en un grupo de mujeres sin aparentes factores de riesgo.

SEGUNDO. Describir la presencia de los tipos considerados de alto y bajo riesgo.

TERCERO. Correlacionar ambos tipos de VPH, alto y bajo riesgo, con su resultado de la prueba de Papanicolaou.

PACIENTES Y MÉTODOS

POBLACIÓN DE ESTUDIO

El presente trabajo se realizó con las pacientes que espontáneamente solicitaron una prueba de citología vaginal en el módulo de detección oportuna de cáncer (D.O.C.), del servicio de Ginecología, en el Hospital Universitario “Dr. José E. González” de la U.A.N.L.

Las pacientes fueron captadas en forma prolectiva desde enero de 2006 hasta mayo de 2008.

Características de la Población de Estudio

- **Criterios de Inclusión**

Entre las pacientes que acudieron espontáneamente a realizarse la prueba de citología vaginal en el módulo DOC, en el periodo referido, se incluyeron en el estudio las que presentaban, además, las siguientes características:

- Edad superior a 13 años.
- Inicio de la vida sexual previa al estudio.

- **Criterios de Exclusión**

- Pacientes con antecedentes de infección por virus del papiloma humano.
- Pacientes en las que se reconozca el riesgo para contraer infección por VPH: haber tenido más de dos parejas sexuales, presentar antecedentes de infecciones de transmisión sexual, ser prostituta.
- Pacientes que no firmen la carta de “Consentimiento Informado”.

- **Criterios de Eliminación**

- Disponer de una cantidad insuficiente de muestra.
- No responder al Cuestionario o presentarlo con información deficiente.

Determinación del Tamaño Muestral

Considerando un tamaño poblacional variable y un número indeterminado de pacientes que solicitan de manera espontánea una prueba de citología vaginal en el módulo de detección oportuna de cáncer (D.O.C.), del servicio de Ginecología, en el Hospital Universitario “Dr. José E. González” de la U.A.N.L en el período de tiempo establecido, y teniendo en cuenta, además, un intervalo de confianza del 95%, una proporción previa observada en la población del 14,4% (Sánchez Alemán *et al.*)⁶⁷ y un error máximo aceptado del 5%, se determinó mediante la fórmula del tamaño muestral para estudios de prevalencia un tamaño de, al menos, 190 pacientes.

MÉTODOS

Diseño del Estudio

Se realizó un estudio de tipo transversal, descriptivo.

Se analizaron un total de 361 pacientes que, como ya se ha mencionado, acudieron de manera espontánea a realizarse una prueba de citología vaginal en el módulo de detección oportuna de cáncer (D.O.C.), en el período de tiempo establecido. A todas las pacientes se les tomó una muestra de la zona de transición del cérvix uterino, que fue revisada mediante las técnicas de Papanicolaou y de captura de híbridos a fin de determinar la presencia de la patología.

Toma de la Muestra

El personal de salud adscrito al módulo de D.O.C., del Hospital Universitario “Dr. José E. González” de la U.A.N.L. previamente capacitado, obtuvo las muestras de la zona de transición del cérvix uterino con un pequeño cepillo cónico y rotándolo tres veces, después de lo cual se colocó en un tubo de 5 ml con el medio de transporte de citología de base líquida (Fig. 9).

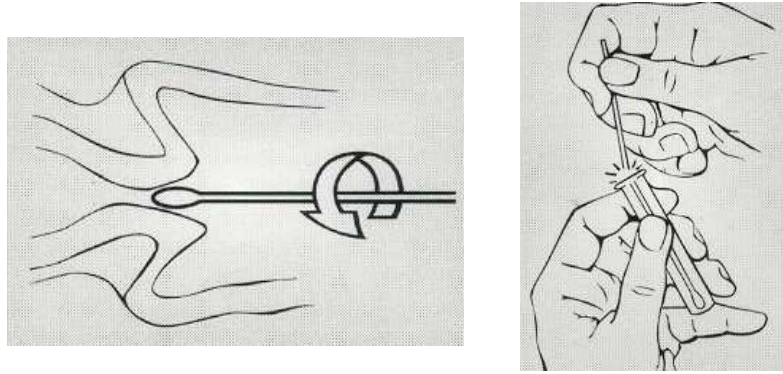


Figura 9. Esquema que representa la obtención y conservación de la muestra.

Métodos de Laboratorio

Se desarrollaron los siguientes procedimientos (Fig. 10):

1. Extracción de ácidos nucleicos: Los especímenes clínicos se combinan con una solución alcalina que rompe la célula epitelial para liberar el ADN blanco.
2. Hibridación de sondas de ARN con el ADN blanco: El ADN blanco se combina con sondas de ARN específicas, creándose híbridos ARN:ADN.
3. Captura de híbridos: Los múltiples híbridos ARN:ADN son capturados en una fase sólida recubierta con anticuerpos específicos para los híbridos ARN:ADN Comercial.
4. Marcaje para su detección: Los híbridos ARN:ADN capturados son detectados con múltiples anticuerpos conjugados a fosfatasa alcalina. La señal resultante puede ser amplificada por lo menos 3.000 veces.
5. Detección, lectura e interpretación de resultados: La fosfatasa alcalina fijada es detectada con un sustrato dioxetano quimioluminiscente. En el momento de la unión el sustrato produce luz, la cual es medida en un luminómetro en Unidades Relativas de Luz (RLUs, por sus siglas en inglés).^{80,82}

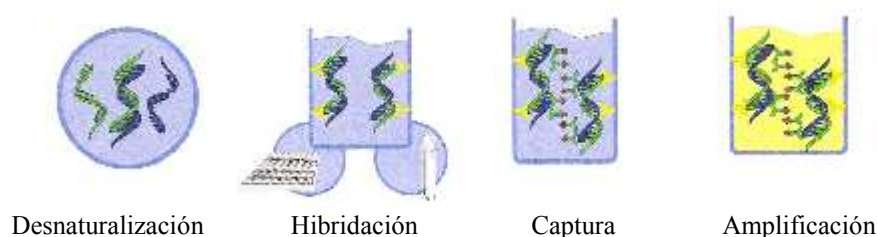


Figura 10. Tecnología de captura de híbridos (HC2).

Definición de las Variables

- **Paciente:** número consecutivo asignado a la pacientes según el momento de incorporación en el estudio.
- **Edad:** años cumplidos en el momento de ser evaluada en el estudio.
- **Estado civil:** condición, en el momento del estudio, de cada paciente en relación con los derechos y obligaciones civiles, sobre todo en lo que hace relación a su condición de soltería, matrimonio y viudez, entre otros.
- **Edad de inicio de vida sexual activa (IVSA):** edad en años a la cual la paciente evaluada sostuvo su primer contacto sexual completo.
- **Número de compañeros sexuales:** número de personas con la que se ha mantenido actividad sexual hasta el momento del estudio.
- **Fecha del último Papanicolaou:** número de años totales existentes entre la realización de la anterior prueba de Papanicolaou y el momento del Papanicolaou realizado en el estudio.
- **Resultado del Papanicolaou:** hallazgos presentes en las células estudiadas por medio de microscopía estándar, usando la técnica de tinción de Papanicolaou.
- **Papanicolaou subsecuente:** establece si el Papanicolaou realizado a la paciente es de primera vez o ya se lo ha realizado anteriormente.
- **Situación ginecológica:** estado en el que se encuentra la paciente en el momento de la exploración.
- **Exploración:** hallazgos encontrados en el cuello uterino durante el examen

físico de la paciente.

- **Diagnóstico citológico:** resultado de la citología.
- **Captura de híbridos:** técnica para diagnosticar VPH en etapa preclínica (molecular). Los sujetos de estudio fueron divididos según la presencia o ausencia de positividad mediante esta prueba.
- **Riesgo alto:** Presencia de tipos del VPH considerados para el desarrollo de cáncer de cérvix.
- **Riesgo bajo:** Presencia de tipos del VPH considerados como poco probables para el desarrollo de cáncer de cérvix.

Método Estadístico

Los resultados obtenidos de las evaluaciones antes establecidas, se recabaron en una base de datos desarrollada en programa Excel para, posteriormente, ser analizadas mediante el programa SPSS en su versión 12. Se obtuvieron, de todas las variables evaluadas, los estadísticos descriptivos tradicionales, tales como las medidas de tendencia central (media, mediana y moda), medidas de dispersión (varianza, desviación estándar y coeficiente de variación) y medidas de posición (cuartiles, quintiles y deciles) en el caso de las variables cuantitativas; en las variables cualitativas se determinaron las frecuencias observadas.

Los sujetos de estudio fueron divididos según la presencia o ausencia de positividad mediante la prueba de captura de híbridos, posteriormente se analizaron los mismos estadísticos antes establecidos, además de comparar y evaluar los resultados de cada variable analizada según grupo, mediante pruebas de hipótesis para medias y proporciones, según sea el caso para cada tipo de variable, a una confiabilidad del 95%.

La búsqueda de correlación o asociación estadística entre la positividad y los factores evaluados se realizó mediante la prueba de Correlación de Pearson o Spearman y X^2 (según sea el caso) a una confianza del 95%.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 361 mujeres, de las cuales se eliminaron 18 (5%) por no haberse obtenido muestra suficiente, quedando una muestra final significativa de 343 pacientes (Fig. 11). La edad promedio de las pacientes fue de 40,0 años, siendo los 40 años cumplidos, la edad más observada y el valor máximo registrado en el 50% de las pacientes; estos datos presentan una variabilidad con respecto al promedio de 12,1 años (Tabla 6).

La variable IVSA (edad de inicio de la vida sexual activa) mostró una media de 19,9 años, siendo los 18 años el valor más frecuente referido en este rubro; la mitad de las pacientes dijeron haber iniciado su vida sexual a una edad igual o inferior a los 19 años, con una variabilidad con respecto al promedio de 3,8 años (Tabla 6).

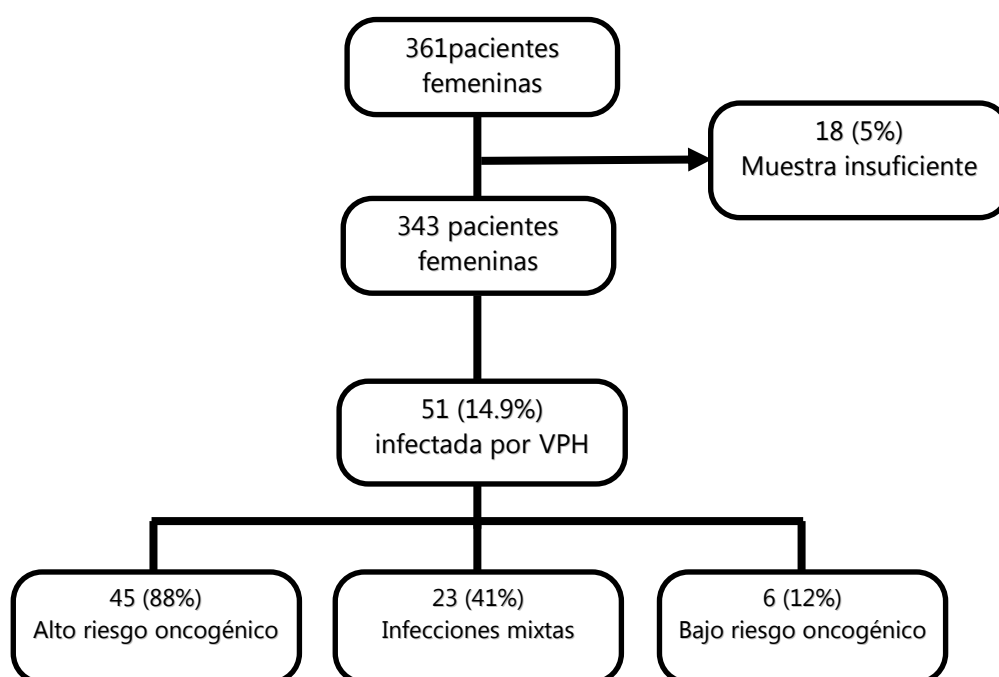


Figura 11. Distribución de las muestras analizadas según flujo metodológico y riesgos observados.

En lo concerniente al número de parejas sexuales, las pacientes mostraron un valor promedio de 1,3 parejas, siendo 1 pareja el valor más frecuente (lo que avala el

cumplimiento de los criterios del estudio); la mitad de ellas presentaron este mismo valor como máximo, con una variación de los datos con respecto al promedio de 0,5 parejas (Tabla 6).

En cuanto a la variable “tiempo transcurrido desde la última prueba de Papanicolaou previa al presente estudio”, se observó una media de 1,7 años, siendo 1 año el dato más frecuente en la base y el máximo observado en el 50% de las pacientes; la variabilidad de los resultados con respecto a la media señalada fue de 1,7 años (Tabla 6).

Tabla 6. Análisis descriptivo de las variables cuantitativas.

| Variable | Media | +1δ | -1δ | Mínimo | Máximo | Desv. Típica |
|---|-------|------|-------|--------|--------|--------------|
| Edad (años) | 40,0 | 52,1 | 27,9 | 15 | 97 | 12,1 |
| IVSA (años) | 19,9 | 23,7 | 16,0 | 13 | 35 | 3,8 |
| Nº Parejas sexuales | 1,3 | 1,7 | 0,8 | 0 | 2 | 0,5 |
| Tiempo desde último Papanicolaou (años) | 1,7 | 3,4 | -0,05 | 0 | 19 | 1,7 |

IVSA: inicio de la vida sexual activa. n=343 pacientes/51 pacientes positivas.

Cuando se preguntó a las pacientes sobre el resultado de su último Papanicolaou anterior al inicio de nuestro estudio, el 75,8% de ellas recordaban que éste fue negativo (Fig. 12).

De otra parte, al analizar la situación ginecológica de las pacientes en el momento del estudio, se encontró que ésta era aparentemente normal en el 87,5% de los casos (Fig. 13).

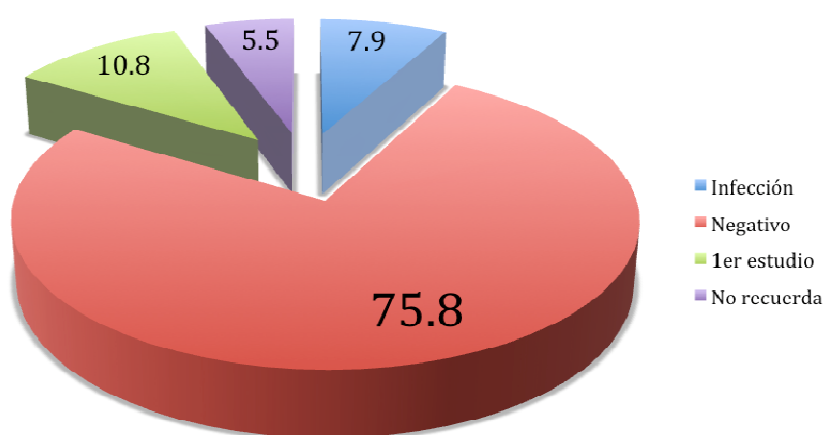


Figura 12. Distribución porcentual de las pacientes, según resultado del último Papanicolaou anterior al inicio de nuestro estudio. n=343 pacientes/51 pacientes positivas.

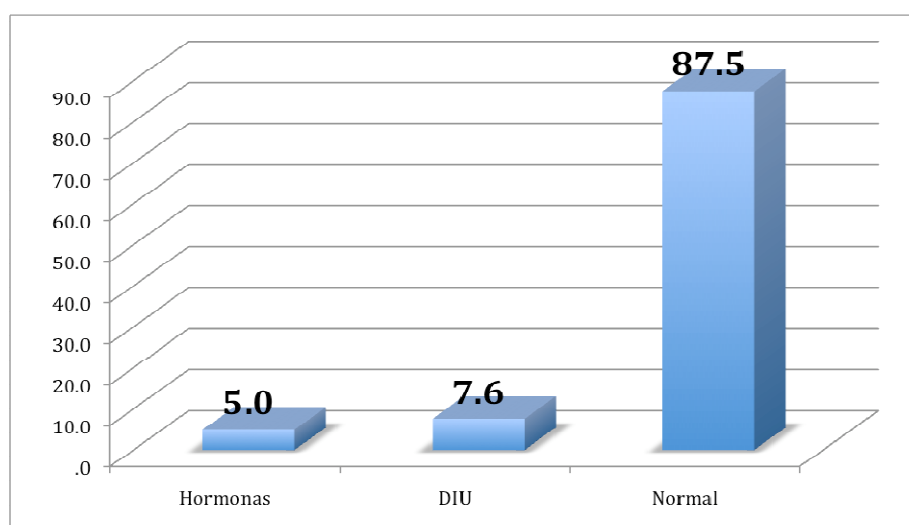


Figura 13. Distribución porcentual, según situación ginecológica en el momento del estudio. n=343 pacientes/51 pacientes positivas.

Durante la exploración ginecológica del cuello uterino, se presentaron alteraciones en el 14,6% de las pacientes; estas alteraciones consistieron en: erosión, observada en el 8,2% de los casos; cervicitis, en el 4,1%; leucorrea, en el 2%; y atrofia, en el 0,3% (Fig. 14).

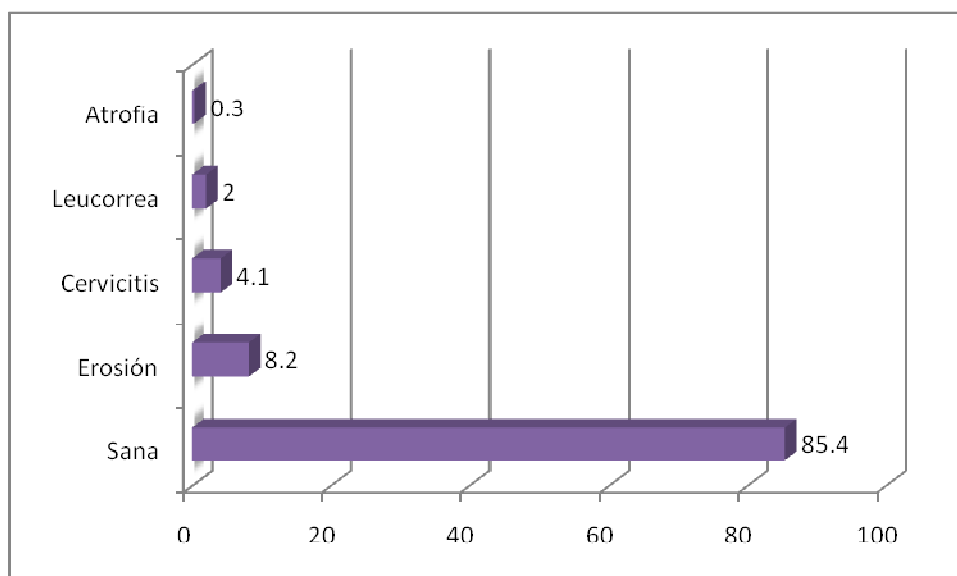


Figura 14. Distribución porcentual, según el resultado de la exploración ginecológica del cuello del útero. n=343 pacientes/51 pacientes positivas.

Al analizar los resultados del diagnóstico citológico, se encontró un diagnóstico de sano en el 5,2% de las pacientes, siendo la principal alteración la presencia de un proceso inflamatorio, proceso observado en el 81% de los casos (Fig. 15).

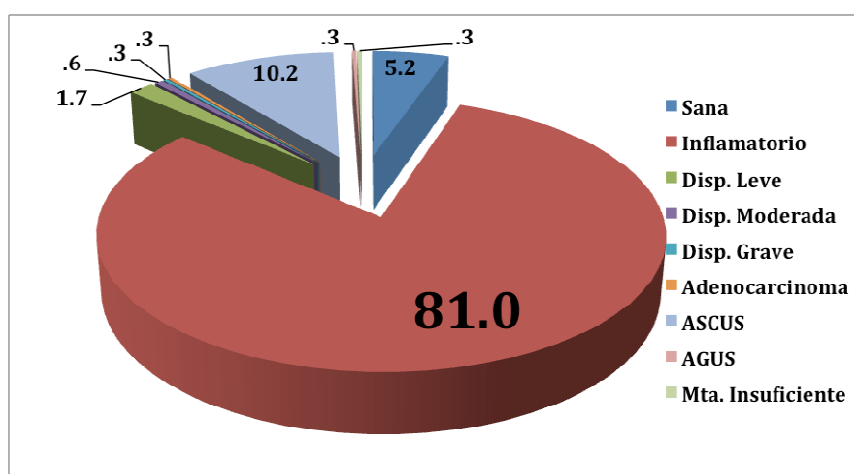


Figura 15. Distribución porcentual, según el resultado del diagnóstico citológico. n=343 pacientes/51 pacientes positivas.

Finalmente, al valorar otros hallazgos adicionales, se observó de manera primordial la presencia conjunta de bacterias y polimorfonucleares (PMN), seguida de bacterias y, en último lugar, se detectó la combinación de Chlamydia, Hiperqueratosis, Virus del Herpes y otros no especificados (Fig. 16). En este apartado es importante destacar que sólo el 0,9% de los hallazgos relevantes muestran un resultado asociado a VPH (Fig. 16).

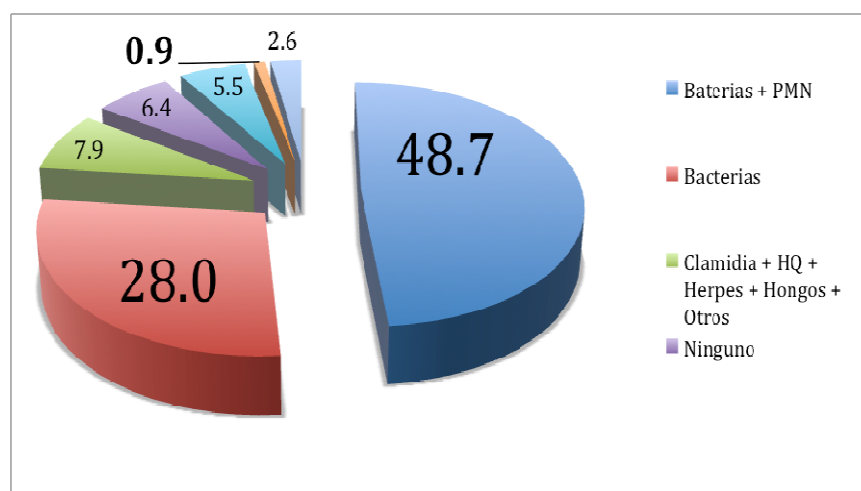


Figura 16. Distribución porcentual de los hallazgos adicionales. n=343 pacientes/51 pacientes positivas.

En 51 pacientes, de los 343 analizados (14,9%), se demostró infección por VPH de cualquier tipo. Como ya se ha mencionado, los sujetos de estudio fueron divididos en dos grupos atendiendo a la presencia o ausencia de positividad a VPH mediante la prueba de captura de híbridos. En el grupo VPH(+), considerado como infectado, se detectaron tipos de alto riesgo oncogénico en 45 pacientes (88%), con infecciones mixtas en 23 casos (41%), y sólo en 6 mujeres (12%) los virus detectados fueron de bajo riesgo.

Al segmentar la muestra y analizarla según sean sujetos VPH+ o VPH-, se observó que el 53% de las pacientes infectadas había declarado tener una sola pareja sexual y, el 47%, dos compañeros sexuales. Asimismo, en este grupo de pacientes infectadas, el inicio de la actividad sexual (IVSA) fue a los 19,7 años, en promedio.

En cuanto al estado civil de las pacientes infectadas, se encontró que el 65% (33) eran casadas, y el 6% (3) vivían en unión libre; en estas dos categorías se asume una pareja estable. Por otra parte, se observó que un 17% (9) de las pacientes eran solteras, y el 12% (6), divorciadas (Tabla 7).

Tabla 7- Características y distribución de las pacientes infectadas (VPH+).

| Variable | Porcentaje |
|---------------------------|-----------------|
| Estado civil | |
| <i>Casada</i> | 73,8 |
| <i>Soltera</i> | 10,5 |
| <i>Unión libre</i> | 7,6 |
| <i>Divorciada</i> | 4,4 |
| <i>Viuda</i> | 3,8 |
| | Promedio |
| IVSA (años) | 19,9 |
| Nº de compañeros sexuales | 1,3 |

VPH: virus del papiloma humano; IVSA: inicio de la vida sexual activa. n=51 pacientes positivas.

Con respecto a la exploración ginecológica, el 82% (42/51) de las pacientes infectadas no mostró ninguna alteración. Sin embargo, 4 mujeres presentaron leucorrea, y en 1 se diagnosticó cervicitis (10%); además, en 4 pacientes se observaron erosiones (8%) (Tabla 8).

De otra parte, en la valoración de los hallazgos citológicos de las pacientes infectadas, se encontró un 4% con citología negativa; en el 66%, sólo se describieron cambios inflamatorios inespecíficos; el 18% presentó células escamosas atípicas de significado incierto (ASC-US); el 6% mostró lesión intraepitelial de bajo grado (LIEBG); y, finalmente, en el 6% de las pacientes VPH+ se diagnosticó una lesión intraepitelial de alto grado (LIEAG). (Tabla 9).

Tabla 8. Distribución de las pacientes infectadas (VPH+) según la exploración ginecológica.

| Alteraciones Macroscópicas | Pacientes Infectadas N° (%) |
|-----------------------------------|------------------------------------|
| Sin alteraciones | 42 (82,4%) |
| Leucorrea | 4 (7,8%) |
| Cervicitis | 1 (2,0%) |
| Erosiones | 4 (7,8%) |

VPH: virus del papiloma humano; n=51 pacientes positivas.

Tabla 9. Distribución de las pacientes infectadas (VPH+) atendiendo a los hallazgos citológicos.

| Hallazgos Citológicos | Porcentaje de Pacientes Infectadas |
|--|---|
| Citología negativa | 4% |
| Cambios inflamatorios inespecíficos | 66% |
| ASC-US | 18% |
| LIEBG | 6% |
| LIEAG | 6% |

VPH: virus del papiloma humano; ASC-US: células escamosas atípicas de significado incierto; LIEBG: lesión intraepitelial de bajo grado; LIEAG: lesión intraepitelial de alto grado. n=51 pacientes positivas.

En el total de las 343 mujeres evaluadas, la citología reportó cambios compatibles con infección por VPH en 9 de ellas (2,6%). Curiosamente, tres de esos nueve casos con citología compatible con VPH, se observaron entre las 292 mujeres con prueba de hibridación negativa (1%). En definitiva, entre las 51 mujeres infectadas (diagnosticadas por medio de captura de híbridos), sólo 6 citologías presentaron lesiones atribuibles al VPH, lo que equivale a una sensibilidad del 66,7%. Por el

contrario, 45 citologías de pacientes infectadas se visualizaron como negativas (especificidad 86,5%). Además, entre las 292 mujeres no infectadas, 27 pacientes (9%) mostraron citologías con ASC-US.

Tabla 10. Análisis de los factores relevantes asociados al VPH analizados, en población sana e infectada (según la resultante de la prueba de Híbridos para VPH).

| Variables | | Porcentaje |
|---------------------------|----------|------------|
| Diagnóstico citológico | 2 | 81 |
| | 10 | 10.2 |
| | 1 | 5.2 |
| | 3 | 1.7 |
| | 4 | 0.6 |
| | 5 | 0.3 |
| | 8 | 0.3 |
| | 11 | 0.3 |
| | 99 | 0.3 |
| Híbridos (VPH) | Negativo | 85.1 |
| | Positivo | 14.9 |
| *Diagnóstico citológico | 2 | 66.7 |
| | 10 | 17.6 |
| | 3 | 5.9 |
| | 1 | 3.9 |
| | 4 | 3.9 |
| | 5 | 2 |
| | 8 | 88.2 |
| *Situación ginecológica | 4 | 9.8 |
| | 3 | 2 |
| | 1 | 82.4 |
| *Exploración ginecológica | 3 | 7.8 |
| | 5 | 7.8 |
| | 4 | 2 |

Las variables a las que antecede un asterisco, pertenecen a las pacientes infectadas por VPH según el estudio de Híbridos. n=343 pacientes/*51 pacientes positivas.

Los hallazgos citológicos de LIEBG ó LIEAG se observaron con mayor frecuencia en el grupo de solteras o divorciadas. La mayoría de las pacientes con ASC-US en la citología iniciaron su vida sexual entre los 17 y 18 años de edad promedio y, en el momento del estudio, se encontraban casadas.

Se compararon todas la variables antes mencionadas, mediante pruebas de hipótesis para medias y proporciones en el caso de variables cuantitativas y cualitativas, respectivamente, a una confiabilidad del 95% y utilizando como constante de segmentación la positividad por la prueba de híbridos para VPH. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el promedio de parejas sexuales ($p=0,0008$) de las pacientes negativas (1,25 parejas) y el de las positivas (1,47 parejas). Atendiendo al estado civil de las pacientes, se observó mayor prevalencia en el grupo de divorciadas positivas (11,8%), con respecto al de divorciadas negativas (3,1%), con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,0152$). Al realizar las pruebas de correlación de Spearman y X^2 a una confiabilidad del 95%, pudo establecerse una correlación estadísticamente significativa ($p=0,001$) entre el número de parejas sexuales y la positividad de la prueba ($Rho=0,175$), así como una asociación significativa entre la característica de ser divorciada y ser positiva ($p=0,0152$, $X^2=5,888$). No se encontraron otros cruces estadísticamente significativos mediante las pruebas y condiciones antes mencionadas.

DISCUSIÓN

La presente Tesis Doctoral pretende determinar la prevalencia de infección por el virus del papiloma humano (VPH) en la población femenina, sin aparentes factores de riesgo, que espontáneamente acude a realizarse la prueba de Papanicolaou en nuestro Centro. En la actualidad, vivimos una etapa que podríamos considerar como histórica en relación con el control del cáncer cervical, si consideramos el nuevo paradigma para la prevención primaria y secundaria de la enfermedad.

Hemos tardado 20 años en establecer la asociación causal entre el cáncer cervical y la infección persistente por una enfermedad de transmisión sexual, el virus de papiloma humano ó VPH. Actualmente, la historia natural de la infección por VPH y el cáncer cervical es ampliamente conocida y, por ello, se han desarrollado pruebas de detección del ADN del VPH de alto riesgo para mejorar la eficiencia, precisión y efectividad de la detección oportuna de cáncer, como estrategia de prevención secundaria; muchos países desarrollados utilizan actualmente esta estrategia de prevención en programas poblacionales de detección primaria de lesiones precursoras de cáncer.

Como se ha mencionado, la mayor prevalencia de los tipo de VPH de alto riesgo oncogénico (tipos 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 58 y 59) se encuentra en África y América Latina.¹¹³ El tipo 16 es el más frecuente en todo el mundo, excepto en Indonesia y Argelia, donde el tipo 18 es el más común.^{113,114} El tipo 45 presenta alta frecuencia en África Occidental¹¹⁴ y, por último, los tipos 33, 39 y 59 se concentran en Centroamérica y Sudamérica.¹¹³⁻¹¹⁵

Atendiendo a la edad de las pacientes, los estudios demuestran que la prevalencia máxima de VPH cervical (estudiada por técnica de PCR) se encuentra ubicada entre los 20 y 25 años de edad.^{113,114} También se sabe que solo entre el 10% y el 20% de las mujeres positivas al VPH (a nivel cervical) muestran alteraciones citológicas;¹¹⁴ por ello, las mujeres con Papanicolaou negativo, presentan una frecuencia que oscila entre el 3,7% y el 47,9% (según método y población estudiada).¹¹⁴ Además, es importante mencionar que entre el 40% y el 60% de los hombres, cuyas parejas presentan VPH cervical, muestran lesiones clínicas o subclínicas,¹¹⁶ y un 50% de los hombres, cuyas parejas femeninas presentan condilomas acuminados, tienen lesiones visibles y, adicionalmente, el 25% presenta lesiones subclínicas.¹¹⁴

De otra parte, y teniendo en cuenta la relación establecida entre el VPH y el cáncer cérvico-uterino, es de extrema relevancia considerar que con el paso de los años, se han incrementado los casos de este tipo de carcinoma.

Actualmente, la incidencia de cáncer cérvico-uterino es de cerca de 8,9 por cada 100.000 mujeres.¹¹⁷ De hecho, en Estados Unidos, se ha incrementado la incidencia y la mortalidad por cáncer cérvico-uterino en las mujeres hispanas, en comparación con la población no hispana, además de que se están diagnosticando a una edad más temprana (45 años vs 48 años de edad). Este fenómeno podría deberse a que en Estados Unidos la población hispana es un grupo generalmente con limitados recursos económicos, limitada educación sexual y con mayor cantidad de factores de riesgo asociados.¹¹⁷

Durante los últimos 25 años se han presentado oficialmente en México más de 100.000 muertes por cáncer cervical y, a partir de 2006, se constituyó en la segunda causa de muerte por tumores malignos en la mujer, después del cáncer de mama. A pesar de que existe una disminución significativa de la mortalidad por cáncer cervical a partir de la década de los noventa, en gran medida atribuible a la disminución de las tasas de natalidad,¹¹⁸ persiste en México un elevado incremento del número de casos de cáncer cervical en áreas rurales, a lo que hay que dar una respuesta de prevención y control inmediata. Por este motivo deben implementarse acciones inmediatas para enfrentar esta agenda inconclusa y dar una solución innovadora a las miles de mujeres mexicanas que actualmente sufren neoplasia cervical.

En nuestro estudio, se observó que 14,9 mujeres de cada 100 sin aparentes factores de riesgo presentan infección por VPH, prevalencia que es equiparable a la publicada previamente y obtenida de una población de jóvenes universitarias mexicanas.⁶⁷

La prevalencia de la infección por VPH detectada en nuestra población es muy inferior a la publicada por las series americanas, que van del 26,8% en la población general de 14 a 59 años, hasta el 44,8% en el grupo de 20 a 24 años de edad;¹¹⁰ lo cual podría explicarse por la diferente cultura referente a la sexualidad, entre ambas poblaciones.

El estudio de Zhang et al.¹¹⁹ muestra una prevalencia de infección por VPH ligeramente superior a la reportada por nosotros, ya que a través de un estudio prospectivo encontraron una prevalencia del 29,1% de VPH de alto riesgo oncogénico en una extensa población de mujeres sexualmente activas (n=6405, con un rango de edad de 18-78 años), siendo el subgrupo de 18-20 años de edad, el de la prevalencia más elevada (54,4%), detectados por medio de captura de híbridos de segunda generación (HC2), al igual que en nuestro estudio.

En un programa de diagnóstico de cáncer cervical en Corea, realizado en un total de 4.595 mujeres con vida sexual activa, se determinó la infección por VPH de alto riesgo y *Chlamydia trachomatis* mediante HC2, y se observó que la prevalencia de infección por VPH de alto riesgo fue del 7,9% en el grupo general.¹²⁰ Si se compara este dato con la prevalencia de VPH de alto riesgo en la población total hallada en nuestro estudio, vemos que la nuestra es notablemente mayor (13,1%).

Oh et al.,¹²⁰ en su trabajo, encuentran que la positividad de infección por VPH era inversamente proporcional a la edad, y estaba asociada con consumo de alcohol y tabaco, historia de relaciones extramaritales del cónyuge y paridad; sin embargo, estos datos no han sido analizados en el presente trabajo, por lo que no podemos hacer una completa comparación.

La prevalencia descrita en un grupo de 123 pacientes jóvenes de 16 a 24 años de edad, elegidas de forma aleatoria para la aplicación de la vacuna tetravalente (VPH 6, 11, 16 y 18) fue del 13,5% para VPH 6, 11, 16 y 18; la detección se realizó mediante pruebas serológicas o PCR.¹²¹ Estos datos son muy semejante a nuestros hallazgos; no obstante, cabe mencionar que en el estudio austriaco el 92,7% de las mujeres tenían historia de vida sexual, y se incluyeron pacientes con hasta 5 parejas sexuales, mientras que en nuestro estudio todas las pacientes tenían historia de vida sexual, y un máximo de 2 parejas.

Podría concluirse que con los métodos tradicionales de diagnóstico, no es posible detectar todas las pacientes infectadas con VPH, por lo cual sería deseable practicar pruebas moleculares para diagnóstico de la infección.

Algunos hallazgos de nuestro estudio dignos de mencionar son los cambios citológicos de LIEBG ó LIEAG que se observaron con mayor frecuencia en el grupo de solteras o divorciadas; las propias características de estas dos categorías podrían hacernos sospechar una mayor frecuencia de contactos sexuales ocasionales o menor probabilidad de tener una pareja fija, en ellas y en sus compañeros. Además, la mayoría de los casos de infección por VPH detectadas por captura de híbridos HC2® no mostraron alteraciones en la exploración ginecológica.

En contraste con la exploración ginecológica, en la citología sí se detectaron cambios inflamatorios inespecíficos; este hecho podría explicarse porque los cambios moleculares preceden a los cambios macro y microscópicos.

Nuestros datos muestran que la presencia de tipos de VPH de bajo riesgo oncogénico se detecta en mujeres con inicios más tempranos de la actividad sexual, con una edad media de 17 años y un intervalo de 13 a 21 años; mientras que en las pacientes infectadas con virus altamente oncogénicos, la edad media de inicio de su actividad sexual es de 19,5 años y un intervalo de 14 a 34 años. Estos datos concuerdan con los publicados en la literatura.¹²²

En este sentido, nuestro estudio posee ciertas limitaciones, como el hecho de no haber dividido nuestra población en subgrupos de edad, lo cual tiene una relevancia importante si se compara con otros estudios publicados; además, el no haber incluido el tabaquismo como un factor asociado, pues está establecido como facilitador de progresión de infección por VPH al desarrollo neoplásico.¹¹⁷ El hecho de que solo se incluyera la captura de híbridos como técnica de diagnóstico molecular también limita el impacto de nuestro trabajo, ya que se ha demostrado que la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es más sensible y específica para VPH de alto y bajo riesgo. También se ha demostrado que la captura de híbridos es muy sensible, pero sólo modestamente específica como predictor de desarrollo de lesiones premalignas o malignas del cérvix uterino, ya que puede dar reacciones cruzadas entre ciertos tipos de VPH considerados de bajo riesgo.¹²³

En el presente trabajo, también hemos podido comprobar que la exploración ginecológica normal no descarta la presencia de VPH. Igualmente, una citología normal

o con cambios inflamatorios inespecíficos, tampoco permite concluir la ausencia de VPH. De tal manera que la detección temprana de infección por VPH requiere métodos moleculares de diagnóstico.

Aquellas mujeres que no se reconocen con factores de alto riesgo para infección por VPH, no están excluidas de la posibilidad de contraer el virus de papiloma, por lo que aún en ellas deberán realizarse pruebas de escrutinio, preferentemente moleculares. El problema radica en que como estas mujeres no pertenecen a los grupos de alto riesgo, los sistemas de salud no enfocan sus esfuerzos de prevención y diagnóstico hacia ellas y, sin embargo, la prevalencia de esta enfermedad, según ha quedado demostrado en esta investigación, es tan alta como la de la población general.

Hoy en día, resulta preocupante el hecho de que, basándose en las limitaciones tecnológicas y económicas a las que se enfrentan las distintas instituciones, así como en la precaria situación económica mundial, la exploración ginecológica y citológica siga siendo la base para el cribado inicial de la infección por este virus, aún con las limitantes ampliamente conocidas y publicadas al respecto.

En nuestro país, México, se ha emitido una Norma Oficial Mexicana (NOM-014-SSA2-1994) "Sobre el control y tratamiento del cáncer cérvico-uterino" que define los lineamientos a seguir, tanto en el Programa Nacional de Tamizaje (PNTCaCu), como en el tratamiento de los casos identificados.¹²⁴ El PNT-CaCu -instituido a finales de la década de 1970- cobró relevancia hasta 1998. Cada año se realizan en promedio 7,2 millones de tamices mediante el uso de la citología cervical (Papanicolaou), de los cuales sólo el 1,2% resulta positivo.¹²²

Pese a los logros alcanzados en la cobertura gracias al PNT-CaCu, sabemos - como ya mencionamos y demostramos- que la prueba de Papanicolaou posee una muy baja sensibilidad; de tal manera que casi el 40% de los casos -principalmente en etapas tempranas- no son reconocidos; además, también se requiere personal y equipo especializado simplemente para asegurar una buena toma de la muestra y la adecuada interpretación de la prueba.¹²⁵ Por último, los esfuerzos para aumentar la cobertura del programa de tamizaje han arrojado pocos resultados debido a las barreras de acceso por cuestiones geográficas y situaciones de percepción cultural.¹²⁶

La seguridad social absorbe los gastos del tratamiento del CaCu desde 1943, pero nos es sino hasta el año 2004, cuando éste se comenzó a financiar a través del programa denominado "Seguro Popular de Salud" para mujeres sin seguridad social, ya sea mediante el Catálogo Universal de Servicios Esenciales de Salud (CAUSES), en el caso de las displasias, o el Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos (FPGC), para etapas más avanzadas.¹²⁷

Además, en recientes décadas, se han desarrollado nuevas intervenciones para fortalecer la prevención contra esta patología, entre ellas figuran el desarrollo de la vacuna contra los dos tipos más frecuentes del VPH de alto riesgo, y la detección de infecciones por el VPH mediante la captura de híbridos (CH). Puesto que la vacuna sólo confiere inmunidad para los tipos de VPH precursores del 70% de los casos de CaCu, aún con cobertura universal, resulta necesario continuar con el tamizaje para la identificación de los casos sin protección inmunológica por vacunación.^{124,128}

No obstante, en la actualidad existe una pobre cultura en lo referente a la prevención y seguimiento de la patología por parte de la comunidad tanto médica, como social; lo cual se debe primordialmente a la falta de la cultura del autocuidado, y de los conceptos éticos, sociales y morales que rodean a este tipo de enfermedad; tampoco podemos ignorar el factor económico, ya que el diagnóstico serio de la patología y su adecuado manejo es de un coste considerable.

Lamentablemente el cáncer cérvico-uterino muestra un claro reflejo de la iniquidad social, la cual se observa en las mujeres que lo padecen; en los países con elevada incidencia y mortalidad por tumores prevenibles se han observado grandes diferencias en cuanto al acceso a la atención y tratamiento oportunos, lo que refleja la gran disparidad entre sus ciudadanos.

En lo referente a la prevención y control del cáncer cervical, se han puesto de manifiesto diversas dimensiones de iniquidad, siendo la primera el acceso desigual a los servicios de salud en las mujeres de escasos recursos, así como la mala calidad y escasa infraestructura en programas de prevención y control del cáncer cervical en áreas rurales.

En este momento, la prevención primaria con vacunación contra el virus de papiloma humano (VPH) es inaccesible debido al elevado coste, y, finalmente, existe desigualdad de género, no sólo porque la enfermedad es propia de las mujeres, sino porque en muchas poblaciones se privilegia la salud de los hombres en detrimento de la de las mujeres.

Podemos terminar concluyendo que es necesario trabajar arduamente a nivel social en lo correspondiente a la concienciación de la población, la cual adolece de una cultura de auto cuidado y auto-responsabilidad; además, es necesario buscar la manera de disminuir los costes de las pruebas a fin de convertirlas en accesibles a la comunidad, así como también, invertir en el desarrollo de nuevas pruebas que permitan una mejor identificación y tipificación de la patología. En lo concerniente a la vacunación, es importante tomar en consideración que los tipos observados en la población evaluada en el presente estudio no son del todo cubiertos en la vacuna que se aplica, lo que puede generar no solo ausencia en la prevención de la patología sino un equivocado sentido de seguridad.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

PRIMERA. En nuestra población de mujeres sin aparentes factores de riesgo y con vida sexual activa la prevalencia general de infección por el virus del papiloma humano (VPH) es del 14,9%.

SEGUNDA. Entre las pacientes positivas para VPH, el 88% presentaron VPH de alto riesgo; el 12%, de bajo riesgo; y el 41%, infección mixta (VPH de alto y bajo riesgo oncogénico).

TERCERA. Las pacientes que fueron positivas para VPH de bajo riesgo tuvieron un inicio de vida sexual a edad más temprana que las pacientes con VPH de alto riesgo.

CUARTA. El hecho de estar divorciada puede considerarse como un factor de riesgo importante para la infección por VPH, ya que se ha establecido una asociación significativa entre la variable “estado civil: divorciada” y una mayor prevalencia de lesiones intraepiteliales de bajo o alto grado; igualmente, se ha visto esta asociación entre dicha variable y la positividad de la prueba (infección por VPH).

QUINTA. La citología vaginal sólo detectó lesiones atribuibles al VPH en el 11,8% de las mujeres infectadas y diagnosticadas mediante captura de híbridos; en el 66%, únicamente mostró cambios inflamatorios inespecíficos; y, finalmente, en el 4%, el diagnóstico fue negativo.

SEXTA. La técnica de captura de híbridos (HC2), para la detección de la infección por VPH, muestra mayor sensibilidad (66.7%) y especificidad (86.5%) que la citología vaginal.

SÉPTIMA. Se ha encontrado una correlación directa y positiva entre la prevalencia de infección por VPH y el número de parejas sexuales.

RESUMEN

RESUMEN

Introducción. El virus del papiloma humano (VPH) pertenece al grupo de virus con tropismo por los epitelios, infecta predominantemente la piel y las membranas mucosas produciendo proliferaciones epiteliales benignas o papilomas, que bajo ciertas circunstancias (las cuales si bien aún no han sido definidas a satisfacción, se estima que se relacionan con el estado inmunológico de la paciente, su carga genética, la presencia de ciertos receptores, así como la continua infección por diversos tipos de virus) pueden experimentar transformación maligna. El virus del papiloma humano (VPH) es considerado el agente causal más importante del carcinoma del cérvix uterino y el conocimiento de su biología es fundamental para el entendimiento de la carcinogénesis cervical. Existen evidencias epidemiológicas y moleculares de la estrecha relación del VPH con el desarrollo del carcinoma cervical y sus precursores. La infección por el virus del papiloma humano es un importante problema de salud pública en nuestro país; por ello, se ha identificado a la población con claros factores de riesgo y hacia ella se dirigen todos los esfuerzos de prevención y diagnóstico temprano. Sin embargo, existe una gran cantidad de mujeres, la mayoría de ellas amas de casa, a las que no se les reconoce el riesgo, por lo que se desconoce su vulnerabilidad a la infección y quedan, por tanto, desprotegidas de los programas preventivos.

Material y Métodos. Se incluyeron un total de 343 pacientes de sexo femenino, mayores de 13 años de edad, con vida sexual activa, pero con un historial máximo de 2 parejas sexuales, y sin historia de infección previa por VPH. Se tomaron muestras de la zona de transición del cérvix uterino, con el fin de identificar el VPH por medio de captura de híbridos; a través de este método, se identificaron los tipos oncogénicos y no oncogénicos.

Resultados. En la población estudiada (n=343) se observó una prevalencia de VPH del 14,9%. De este subgrupo, se encontró que el 88% tenían infección por tipos de VPH de alto riesgo, el 12 %, con VPH de bajo riesgo, y el 41% tenían infección mixta, por subtipos tanto oncogénicos como no oncogénicos de VPH. En 14,9 mujeres de cada 100, sin aparentes factores de riesgo, se demostró infección por VPH, prevalencia que

es equiparable a la publicada en una población de jóvenes universitarias mexicanas, pero inferior a lo descrito en estudios americanos que van del 26,8% en la población general de 14 a 59 años, hasta el 44,8% en el grupo de 20 a 24 años de edad; lo cual se puede explicar por la diferente cultura con respecto de la sexualidad, entre ambas poblaciones.

Conclusiones. La mayoría de los casos de infección por VPH detectadas por captura de híbridos HC2[®] no mostraron alteraciones en la exploración ginecológica.

SUMMARY

SUMMARY

Background. Human papillomavirus (HPV) are a group of virus that have tropism for the epithelia, usually infect skin and mucosal membranes, producing either benign lesions, also called papillomas, which under some circumstances (which are not well defined yet, probably associated to immunologic status, genetic load, presence of certain receptors, as well as repetitive infections of some virus) could become malignant. HPV infection is considered the most important causal factor of cervical cancer, so knowledge about its biology is of paramount importance for adequate understanding of cervical carcinogenesis. There are plenty of epidemiologic and molecular evidences that show close relation of HPV in the development of cervical cancer and its precursor lesions. As in other countries, human papillomavirus infection is a very important public health issue in México, high risk population has been clearly defined, and this population is the target of all the preventive and diagnostic strategies. However, there are a lot of women, most of them housewives, which do not know they could be at risk, so they usually lack of screening programs coverage.

Material and Methods. Three hundred and forty three female patients, 13 years old or older, sexually active, with 1 or 2 sexual partners, and no previous HPV infection were included. Transitional cervical epithelium samples were taken, trying to identify both oncogenic and non-oncogenic human papillomaviruses using Hybrid Capture II™ technology.

Results. In the whole studied population (343) prevalence of HPV infection was 14.9%. Within the HPV positive population, 88% had high risk HPV infection, 12 % had low-risk HPV, and 41% had mixed (high and low-risk HPV) infection. Prevalence found in our study is comparable to that reported in other study which Mexican university students were sampled, however it is lower than that reported in other American studies whose prevalence is between 26.8% in a 14-59 years old population, and 44.8% in the 20-24 years old women; this wide gap in prevalence between US and Mexican population could be explained with the differences of how sexuality concepts are taken.

Conclusions. Most of HPV infection cases detected using Hybrid Capture II™ technology did not show abnormalities during gynaecologic examination. HCII is useful to detect HPV infection in high and low risk patients, even in cases of normal gynaecologic examination.

REFERENCIAS

1. **Espín J, Mérida JA, Sánchez-Montesinos I.** Lecciones de Anatomía Humana. Librería Fleming, Granada, 2003.
2. **Rouvière H, Delmas A.** Anatomía Humana. Descriptiva, Topográfica y Funcional. (10ª Ed.). Masson S.A., Barcelona, 1999.
3. **Snell RS.** Anatomía Clínica para Estudiantes de Medicina. (6ª Ed.). McGraw-Hill, México, 2000.
4. **Latarjet M, Ruíz Liard A.** Anatomía Humana. Editorial Médica Panamericana, Barcelona, 1998.
5. **Moore KL.** Anatomía Humana con Orientación Clínica. Editorial Médica Panamericana, Barcelona, 1999.
6. **Williams PL.** Anatomía de Gray. (40ª Ed.). Harcourt Brace de España S.A., Madrid, 2002.
7. **Ross M H, Kaye G, Pawlina W.** Histología: Texto y Atlas Color con Biología Celular y Molecular. (4ª Ed.). Panamericana, México, 2005.
8. **Geneser F.** Histología. (3ª Ed.). Ed. Médica Panamericana, B.A., Argentina, 2000.
9. **Wheater's.** Histología Funcional, Texto y Atlas en Color. (4ª Ed.). Harcourt, Madrid, 2000.
10. **Bieber EJ.** Ginecología Clínica. (1ª Ed.). Elsevier Health Sciences, 2006.
11. **Guyton AC, Hall JE.** Tratado de Fisiología Médica. (11ª Ed.). Elsevier, Madrid, 2006.
12. **Centro de Investigación en Cáncer "Maes Heller" INEN.** Cáncer Ginecológico. Investigación Oncológica. 1995; Año 2, N.º 2.
13. **Barnum H, Greenberg ER.** Cancers. In: Jamison DT, Mosely WH, Measham AR, Bobadilla JL (eds.). Disease Control Priorities in Developing Countries. Oxford University Press, 1993.
14. **Pan American Health Organization.** Special issue on cancer of the uterine cervix. *Bull Pan Am Health Organ* 1996;30[4].
15. **Alwan AD, MacLean D and Mandil A.** Assessment of national capacity for noncommunicable disease prevention and control: The report of a global survey. *World Health Organization* [WHO/MNC/01.2] 2001.
16. **Cervantes J, Lema C, Hurtado L, Andrade R, Quiroga G, Garcia G, Torricos L, Zegarra L, Vera V, Panoso W, Arteaga R, Segurondo D, Romero F, Dulon A, Asturizaga D, Hurtado Gomez L, Sonoda S.** Prevalence of human papillomavirus infection in rural villages of the Bolivian Amazon. *Rev Inst Med Trop. Sao Paulo* 2003;45:131-135.
17. **Eluf-Neto J, Nascimento CM.** Cervical cancer in Latin America. *Semin Oncol* 2001;28:188-197.
18. **López Hernández NE.** República de Venezuela, Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, Gobernación del Estado de Aragua, Corporación de Salud del Estado de Aragua. Proyecto Aragua: Fortalecimiento del Programa Prevención y Control del Cáncer Cérvico Uterino. Febrero 1997.
19. Estadísticas de mortalidad en México: muertes registradas en el año 2000. *Salud Pública Mex* 2002;44:266-288.
20. **Tovar-Guzmán VJ, Ortiz Contreras F, Jiménez Gauna FR, Valencia Vázquez G.** Panorama epidemiológico de la mortalidad por cáncer cervicouterino en México (1980-2004). *Rev Fac Med UNAM* 2008;51:47-51.
21. **INEGI/Secretaría de Salud.** Dirección General de Información en Salud. En Base de datos de defunciones 2005, México 2002.
22. **Palacio Mejía LS, Lazcano Ponce E, Allen Leigh B, Hernández Ávila M.** Diferencias regionales en la mortalidad por cáncer de mama y cérvix en México entre 1979 y 2006.

- Salud Publica Mex* 2009;51:S208-S219.
23. **Instituto Nacional del Cáncer.** En: <http://cancernet.nci.nih.gov> [Consultado el 10/02/07].
 24. **Castellsagué X, Alberto G, Martí D.** Virus del Papiloma Humano y Cáncer. En: de San José S, García AM Editores (eds.). Prevención primaria: Vacunas frente al virus del papiloma Humano (VPH). Cap. 6 Para la prevención del Cáncer del cuello uterino.
 25. **Solis MT, Aguayo F, Vargas M, Olcay F, Puschel K, Corvalán A, Ferreccio C.** Factores de riesgo de alteraciones citológicas del cuello uterino en mujeres chilenas: Un estudio de casos y controles. *Rev Med Chil* 2010;138:174-180.
 26. **Pan American Health Organization.** Cervical Cancer Screening in the Caribbean - Opportunity Knocks. Conference Report, 1996. PAHO/CPC/85.1 /96.33.
 27. **Organización Panamericana de la Salud.** Prevalencia de la citología ginecológica en América Latina y el Caribe. El Proyecto en Salud Reproductiva en Centroamérica: Tendencias Actuales y Problemas Emergentes, 1999.
 28. **Irico G, Escobar H, Marinelli B.** Cervical cancer prevention: a current status of the knowledge. *Rev Fac Cienc Méd Córdoba* 2005; 62 :S37-S47.
 29. **Berumen J, Ordonez RM, Lazcano E, Salmeron J, Galvan SC, Estrada RA, Yunes E, Garcia-Carranca A, Gonzalez-Lira G, Madrigal-de la Campa A.** Asian-American variants of human papillomavirus 16 and risk for cervical cancer: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2001;93: 1325-1330.
 30. **Gutiérrez Delgado C, Báez Mendoza C, González Pier E, Prieto de la Rosa A, Witlen R.** Relación costo-efectividad de las intervenciones preventivas contra el cáncer cervical en mujeres mexicanas. *Salud Pública Mex* 2009;50:107-118.
 31. **Comité Nacional de Cáncer en la Mujer.** Lineamientos para la aplicación de las vacunas contra la infección por virus del papiloma humano, en el sector privado. Secretaría de Salud México. Sistema Nacional de Información en Salud. Mortalidad. SSA. 2007.
 32. **Lazcano Ponce E, Salmerón Castro J, García Carrancá A, Aranda-Flores C, Madrid Marina V, Gómez-Altamirano C, Martínez Montañez G.** Recomendaciones para la definición de la política de vacunación contra el virus del papiloma en México. *Salud Publica Mex* 2009;51:336-341.
 33. **Castro Vásquez MC, Arellano Gálvez MC.** Acceso a la información de mujeres con VPH, displasia y cáncer cervical *in situ*. *Salud publica Mex* 2010;52:207-212.
 34. **Garcia-Tamayo J, Molina J, Blasco Olaetxea E.** Human papilloma virus and cervical cancer. An historical review on the development of research on cancer of the cervix uteri in Venezuela. *Invest Clin* 2010;51: 193-208.
 35. **Zur Hausen H.** Human papilomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas. *Curr Top Microbiol Immunol* 1977; 78:1-30.
 36. **Jablonska S, Dabrowski J, Jakubowicz K.** Epidermodysplasia verruciformis as a model in studies on the role of papovaviruses in oncogenesis. *Cancer Res* 1972;32: 583-589.
 37. **Lutzner MA.** Epidermodysplasia verruciformis. An autosomal recessive disease characterized by viral warts and skin cancer. A model for viral oncogenesis. *Bull Cancer* 1978; 65:169-182.

38. **Zur Hausen H.** Papilomaviruses in human cancer. *Cancer* 1987;59: 1692-1696.
39. **Shope RE, Hurst EW.** Infectious papillomatosis of rabbits. With a note on the histopathology. *J Exp Med* 1933; 58:607-624.
40. **Rous P, Kidd JG.** The carcinogenic effect of a virus upon tarred skin. *Science* 1936;83:468-469.
41. **Kidd JG, Rous P.** A transplantable rabbit carcinoma originating in a virus-induced papilloma and containing the virus in masked or altered form. *J Exp Med* 1940;71:813-838.
42. **Syvertson JT.** The pathogenesis of the rabbit papilloma-to-carcinoma sequence. *Ann NY Acad Sci* 1952; 54:1126-1140.
43. **Koss LG, Durfee GR.** Unusual patterns of squamous epithelium of uterine cervix: Cytologic and pathologic study of koilocytotic atypia. *Ann NY Acad Sci* 1956;63: 1245-1261.
44. **Meisels A, Fortin R.** Condylomatous lesions of the cervix and vagina. I. Cytologic patterns. *Acta Cytol* 1976;20:505-509.
45. **Purola E, Savia E.** Cytology of gynecologic condiloma acuminatum. *Acta Cytol* 1977;21:26-31.
46. **Gissmann L, Pfister H, zur Hausen H.** Human papilloma viruses (HPV): characterization of four different isolates. *Virology* 1977;76:569-580.
47. **Gissmann L, deVilliers EM, zur Hausen H.** Analysis of human genital warts (condylomata acuminata) and other genital tumors for human papillomavirus type 6 DNA. *Int J Cancer* 1982; 29:143-146.
48. **de Villiers EM.** Heterogeneity of the human papillomavirus group. *J Virol* 1989;63:4898-4903.
49. **Crabtree D, Unkraut A, Cozens D, Smith T, Lucas C, Pennington D, Chaney L, Nestok B, Robinson-Smith T, Yassin R.** Role for HPV in ASCUS: A cytologic-Histologic correlation. *Diagn Cytopathol* 2002; 27:382-386.
50. **Howley PM.** Papillomaviruses and their replication. In: Field BN, Knipe DM (eds.). *Field's virology*. (3^a Ed.). Raven Press, New York, 1995. pp: 947-979.
51. **Yee c, Krishnan-Hewlett I, Baker CC, Schlegel R, Howley PM.** Presence and expression of human papillomavirus sequences in human cervical carcinoma cell lines. *Am J Pathol* 1985;119:361-366.
52. **Broker TR.** Structure and genetic expression of papillomaviruses. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1987;14:329-348.
53. **Stoler MH.** Human papilomaviruses and cervical neoplasia: a model for carcinogenesis. *Int J Gynecol Pathol* 2000;19:16-28.
54. **De Villiers EM.** Hybridization methods other than PCR: an update. In Muñoz N, Bosch FX, Shah KV (eds.). *Epidemiology of cervical cancer and human papillomaviruses*. Oxford University Press, Oxford, UK, 1992. pp:112-134.
55. **Feichter G, Meisels A.** Task force consensus report on HPV-related changes of the lower female genital tract. *Acta Cytol* 2002;46:630-632.
56. **Calleja-Macias IE, Kalantari M, Allan B, Williamson AL, Chung LP, Collins RJ, Zuna RE, Dunn ST, Ortiz-Lopez R, Barrera-Saldaña HA, Cubie HA, Cuschieri K, Villa LL, Bernard HU.** Papillomavirus subtypes are natural and old taxa: Phylogeny of human papillomavirus types 44 and 55 and 68a and -b. *J Virol* 2005;79:6565-6569.
57. **Calleja-Macias IE, Villa LL, Prado JC, Kalantari M, Allan B, Williamson AL, Chung LP, Collins RJ, Zuna RE, Dunn ST, Chu TY, Cubie HA, Cuschieri K, von**

- Knebel-Doeberitz M, Martins CR, Sanchez GI, Bosch FX, Munoz N, Bernard HU. Worldwide genomic diversity of the high-risk human papillomavirus types 31, 35, 52, and 58, four close relatives of human papillomavirus type 16. *J Virol* 2005; 79:13630-13640.
58. Muñoz N, Bosch FX, de SanJosé S, Tafur L, Izarzugaza I, Gili M, Viladiu P, Navarro P, Martos C, Ascunce N, González LC, Kaldor JM, Guerrero E, Lorincz A, Santamaría M, Alonso de Ruiz P, Aristizabal N, Shan K. The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: A population based case-control study in Colombia and Spain. *Int J Cancer* 1992;52:743-749.
 59. Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, Stevens CE, Paavonen J, Beckmann AM, DeRouen TA, Galloway DA, Vernon D, Kiviat NB. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med* 1992;327:1272-1278.
 60. Arends MJ, Wyllie AH, Bird CC. Papillomaviruses and human cancer. *Hum Pathol* 1990;21:686-698.
 61. Muñoz N, Bosch FX. Cáncer del cérvix y virus del papiloma humano: evidencia epidemiológica y perspectivas para su prevención. *Salud Publica Méx* 1997;39:388-396.
 62. Mougín C, Dalstein V, Prétet JL, Gay C, Schaal JP, Riethmüller D. Epidemiology of cervical papillomavirus infections. Recent knowledge. *Presse Med* 2001;30:1017-1023.
 63. Riethmüller D, Schaal JP, Mougín C. Epidemiology and natural history of genital infection by human papillomavirus. *Gynecol Obstet Fertil* 2002;30:139-146.
 64. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997;102:3-8.
 65. Bauer HM, Ting Y, Greer CE, Chambers JC, Tashiro CJ, Chimera J, Reingold A, Manos MM. Genital human papillomavirus infection in female university students as determined by a PCR-based method. *JAMA* 1991;265:472-477.
 66. Bauer HM, Hildesheim A, Schiffman MH, Glass AG, Rush BB, Scott DR, Cadell DM, Kurman RJ, Manos MM. Determinants of genital human papillomavirus infection in low-risk women in Portland, Oregon. *Sex Transm Dis* 1993;20:274-278.
 67. Sánchez-Alemán MA, Uribe-Salas F, Conde-González CJ. Human papillomavirus infection, a possible biological marker of sexual behavior among university students. *Salud Publica Mex* 2002;44:442-447.
 68. Kurman RJ, Jenson AB, Lancaster WD. Papillomavirus infection of the cervix. II. Relationship to intraepithelial neoplasia based on the presence of specific viral structural proteins. *Am J Surg Pathol* 1983;7: 39-52.
 69. Kjaer SK, van den Brule AJ, Paull G, Svare EI, Sherman ME, Thomsen BL, Suntum M, Bock JE, Poll PA, Meijer CJ. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ* 2002;325:572-578.
 70. Stoler MH, Broker TR. In situ hybridization detection of human papillomavirus DNAs and messenger RNAs in genital condylomas and cervical carcinoma. *Hum Pathol* 1986; 17:1250-1258.
 71. Stoler MH, Wolinsky SM, Whitbeck A, Broker TR, Chow LT. Differentiation-linked human

- papillomavirus types 6 and 11 transcription in genital condyloma revealed by in situ hybridization with message-specific RNA probes. *Virology* 1989;172:331-340.
72. **Stoler MH, Whitbeck A, Wolinsky SM, Broker TR, Chow LT, Howett MK, Kreider JW.** Infectious cycle of human papillomavirus type 11 in human foreskin xenografts in nude mice. *J Virol* 1990;64:3310-3318.
 73. **Cullen AP, Reid R, Campion M, Lörincz AT.** A Analysis of the physical state of different human papillomavirus DNAs in intra-epithelial and invasive cervical neoplasia. *J virol* 1991;65:606-612.
 74. **Matsukura T, Koi S, Sugase M.** Both episomal and integrated forms of human papillomavirus type 16 are involved in invasive cervical cancers. *Virology* 1989;172:63-72
 75. **Bedell MA, Jones KH, Grossman SR, Laimins LA.** Identification of human Papillomaviruses type 18 transforming genes in immortalized and primary cell. *J Virol* 1989;63: 1247-1255.
 76. **Bedell MA, Jones KH, Laimins LA.** The E6/E7 region of human papillomavirus type 18 is sufficient for transformation of NIH 3T3 and rat-1 cell. *J Virol* 1987;61:3635-3640.
 77. **Bergeron C, Barrasso R, Beaudenon S, Flamant P, Croissant O, Orth G.** Human papillomaviruses associated with cervical intraepithelial neoplasia. Great diversity and distinct distribution in low- and high-grade lesions. *Am J Surg Pathol* 1992; 16:641-649.
 78. **Kanda T, Furuno A, Yoshiike K.** Human papillomavirus type 16 open reading frame E7 encodes a transforming gene for rat 3Y1 cells. *J Virol* 1988;62:610-613.
 79. **Phelps WC, Yee CL, Münger K, Howley PM.** The human papilloma-virus type 16 E7 gene encodes transactivation and transformation functions similar to those of adenovirus E1A. *Cell* 1988;53:539-547.
 80. **Pirisi L, Yasumoto S, Feller M, Doniger J, DiPaolo JA.** Transformation of human fibroblast and keratinocytes with human papilloma-virus type 16 DNA. *J Virol* 1987; 61:1061-1066.
 81. **Crook T, Morgenstern JP, Crawford L, Banks L.** Continued expression of HPV-16 E7 protein is required for maintenance of the transformed phenotype of cells co-transformed by HPV-16 plus Ej-ras. *EMBO J* 1989;8:513-519.
 82. **Couturier J, Sastre-Garau X, Schneider-Maunoury S, Labib A, Orth G.** Integration of papilloma-virus DNA near myc genes in genital carcinomas and its consequences for proto-oncogene expression. *J Virol* 1991;65:4534-4538.
 83. **Eliyahu D, Michalovitz D, Eliyahu S, Pinhasi-Kimhi O, Oren M.** Wild-type p 53 can inhibit oncogene-mediated focus formation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:8763-8767.
 84. **Fujita M, Inoue M, Tanizawa O, Iwamoto S, Enomoto T.** Alterations of the p53 gene in human primary cervical carcinoma with and without human papillomavirus infection. *Cancer Res* 1992;52:5323-5328.
 85. **Finlay CA, Hinds PW, Levine AJ.** The p53 proto-oncogene can act as a suppressor of transformation. *Cell* 1989;57:1083-1093.
 86. **Scheffner M, Werness BA, Huibregtse JM, Levine AJ, Howley PM.** The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53. *Cell* 1990;63:1129-1136.
 87. **Sun XW, Kuhn L, Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, Wright TC Jr.** Human papillomavirus infection in women infected with the

- human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1997;337:1343-1349.
88. **Dyson N, Howley PM, Münger K, Harlow E.** The human papilloma virus 16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. *Science* 1989;243:934-937.
 89. **Delmas MC, Larsen C, van Benthem B, Hamers FF, Bergeron C, Poveda JD, Anzén B, van den Hoek A, Meier F, Peña JM, Savonius H, Sperandio D, Suligoi B, Vernazza P, Brunet JB.** Cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women: prevalence incidence and regression. European Study Group on Natural History of HIV infection in Women. *AIDS* 2000;14:1775-1784.
 90. **Sillman F, Stanek A, Sedlis A, Rosenthal J, Lanks KW, Buchhagen D, Nicastrì A, Boyce J.** The relationship between human papillomavirus and lower genital intraepithelial neoplasia in immunosuppressed women. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:300-308.
 91. **Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, Raab S, Sherman M, Wilbur D, Wright T Jr, Young N; Forum Group Members; Bethesda 2001 Workshop.** The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002;287:2114-2119.
 92. **Duggan MA, Benoit JL, McGregor SE, Nation JG, Inoue M, Stuart GC.** The human papillomavirus status of 114 endocervical adenocarcinoma cases by dot blot hybridization. *Hum Pathol* 1993;24:121-125.
 93. **Stoler MH, Millis SE, Gersell DJ, Walker AN.** Small-cell neuroendocrine carcinoma of the cervix. A human papillomavirus type 18-associated cancer. *Am J Surg Pathol* 1991;15:28-32.
 94. **Riethdorf L, Riethdorf S, Lee KR, Cviko A, Löning T, Crum CP.** Human papillomaviruses, expression of p16, and early endocervical glandular neoplasia. *Hum Pathol* 2002;33:899-904.
 95. **Gutiérrez Xicoténcatl L, Plett Torres T, Madrid González CL, Madrid Marina V.** Molecular diagnosis of human papillomavirus in the development of cervical cancer. *Salud Publica Mex* 2009;51:S479-S488.
 96. **Cox JT, Lorincz AT, Schiffman MH, Sherman ME, Cullen A, Kurman RJ.** Human papillomavirus testing by hybrid capture appears to be useful in triaging women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:946-954.
 97. **Hatch KD, Schneider A, Abdel-Nour MW.** An evaluation of human papillomavirus testing for intermediate and high-risk types as triage before colposcopy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1150-1157.
 98. **Meijer CJLM, van der Brule AJC, Snijders PJF.** Detection of human papillomavirus in cervical scrapes by the polymerase chain reaction in relation to cytology: possible implications for cervical cancer screening. In: Muñoz N, Bosch FX, Shah KV, Meheus A (eds.). The epidemiology of human papillomavirus and cervical cancer. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1992. pp.271-281.
 99. **Cuzick J, Szarewski A, Terry G, Ho L, Hanby A, Maddox P, Anderson M, Kocjan G, Steele ST, Guillebaud J.** Human papillomavirus testing in primary cervical screening. *Lancet* 1995;345:1533-1536.
 100. **Hubbard RA.** Human papillomavirus testing methods. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:940-945.
 101. **Granner DK.** Tecnología del DNA

- recombinante. En: Granner DK, Murray RK, Mayes PA, Rodwell VW (eds.). *Bioquímica de Harper*. El Manual Moderno, México, 1997. pp:541-559.
102. **Farthing A, Masterson P, Mason WP, Vousden KH.** Human papillomavirus detection by hybrid capture and its possible clinical use. *J Clin Pathol* 1994;47:649-652.
 103. **Lörincz AT.** Screening for cervical cancer: new alternatives and research. *Salud Pública Mex* 2003; 45:S376-S387.
 104. **Schneider A, Grubert T.** Diagnosis of HPV infection by recombinant DNA technology. *Clin Obstet Gynecol* 1989;32:127-140.
 105. **Leffel MS, Donnenberg AD, Rose NR.** Molecular techniques applied to infectious diseases. In: Leffel MS, Donnenberg AD, Rose NR (eds.). *Handbook of Human Immunology*. CRC Press, Boca Raton, FL, 1997. pp:160-165.
 106. **Iftner T, Villa LL.** Chapter 12: Human papillomavirus technologies. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31:80-88.
 107. **Vince A, Kutela N, Isic-Bes J, Harni V, Ivanisevic M, Sonicki Z, Culig Z, Poljak M.** Clinical utility of molecular detection of human papillomavirus in cervical samples by hybrid capture technology. *J Clin Virol* 2002;25:S109-S112.
 108. **Lörincz AT.** Hybrid Capture™ method for detection of human papillomavirus DNA in clinical specimens: a tool for clinical management of equivocal Pap smears and for population screening. *J Obstet Gynaecol Res* 1996;22:629-636.
 109. **Vernick JP, Steigman CK.** The HPV DNA hybrid capture assay: what it is-and where do we go from here?. *MLO Med Lab Obs* 2003; 35:8-10,13-15.
 110. **Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, Markowitz LE.** Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA* 2007;297:813-819.
 111. **Obiso R, Lorincz A.** Digene Corporation. *Pharmacogenomics* 2004;5:129-132.
 112. **Alameda F, Lloveras F, Pijuan L, Pairat S, Santos J, Musset M, Bellosillo B.** Indicaciones y métodos de detección VPH. 10º Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. 23 Dic 2009.
 113. **Muñoz N.** Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *J Clin Virol* 2000; 19: 1-5.
 114. **Wieland U, Pfister H.** Papillomavirus in human pathology: Epidemiology, pathogenesis and oncogenic role. In: Gross G, Barrasso R (eds.). *Human Papilloma Virus Infection*. Editorial Ullstein Mosby, Alemania, 1997. pp:1-16.
 115. **Jastreboff AM, Cymet T.** Role of human papilloma virus in the development of cervical intra-epithelial neoplasia and malignancy. *Postgrad Med J* 2002;78:225-228.
 116. **Rosemberg SK, Greenberg M, Reid R.** Sexually transmitted papillomaviral infection in men. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1987;14:495-512.
 117. **Watson M, Saraiya M, Benard V, Coughlin SS, Flowers L, Cokkinides V, Schwenn M, Huang Y, Giuliano A.** Burden of cervical cancer in the United States, 1998-2003. *Cancer* 2008;113:S2855-S2864.
 118. **Lazcano-Ponce E, Palacio-Mejia LS, Allen-Leigh B, Yunes-Diaz E, Alonso P, Schiavon R, Hernandez-Avila M.** Decreasing cervical cancer mortality in México: effect of Papanicolaou coverage, birthrate, and the importance of diagnostic validity of cytology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:2808-

- 2817.
119. **Zhang WY, Xue YZ, Chen M, Han L, Luo M.** Prevalence of high-risk human papillomavirus infection in different cervical lesion among organized health-examination women in Shanghai, China. *Chin Med J* 2008;121:1578-1582.
120. **Oh JK, Franceschi S, Kim BK, Kim JY, Ju YH, Hong EK, Chang YC, Rha SH, Kim HH, Kim JH, Kim CY, Shin HR.** Prevalence of human papillomavirus and *Chlamydia trachomatis* infection among women attending cervical cancer screening in the Republic of Korea. *Eur J Cancer Prev* 2009; 18:56-61.
121. **Six L, Leodolter S, Sings HL, Barr E, Haupt R, Joura EA.** Prevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16 y 18 in young Austrian women - baseline data of a phase III vaccine trial. *Wien Klin Wochenschr* 2008; 120:666-671.
122. **Instituto Nacional de Salud Pública.** Autotoma vaginal en casa para identificación de ADN de VPH y su utilidad en la detección oportuna de cáncer cervical: una intervención en usuarias del Seguro Popular. México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.
123. **Castle PE, Solomon D, Wheeler CM, Gravitt PE, Wacholder S, Schiffman M.** Human papilloma virus genotype specificity of hybrid capture 2. *J Clin Microbiol* 2008;46:2595-2604.
124. **Subsecretaría de Promoción y Prevención de la Salud.** NOM-014-SSA2-1994: Sobre el control y tratamiento del cáncer cérvico-uterino. México: Secretaría de Salud, Diario Oficial de la Federación, 31 de mayo de 2007.
125. **Subsecretaría de Promoción y Prevención de la Salud.** Programa de acción: cáncer cérvico-uterino. México: Secretaría de Salud, 2002.
126. **Lazcano-Ponce EC, Castro R, Allen B, Nájera P, Alonso de Ruíz P, Hernández-Avila M.** Barriers to early detection of cervical-uterine cancer in Mexico. *J Womens Health* 1999;8:399-408.
127. **Secretaría de Salud.** Sistema de protección social en salud: elementos conceptuales, financieros y operativos. 2a ed. México: Fondo de Cultura Económica, 2006.
128. **Dunne E.** HPV vaccines. Disponible en: [njlmn.rutgers.edu/cdr/docs/02-HPV Vaccines_Dunne.pdf](http://njlmn.rutgers.edu/cdr/docs/02-HPV_Vaccines_Dunne.pdf). [Consultado en abril 2007].

ANEXOS

ANEXO A**CUESTIONARIO:****FOLIO.....**

Edad: _____

Estado civil: ☐ Soltera ☐ Casada ☐ Divorciada ☐ Viuda ☐ Unión libre

A qué edad comenzó a tener relaciones sexuales: _____

A la fecha ¿ cuántos compañeros sexuales ha tenido? _____

¿Alguna vez le han diagnosticado alguna infección sexual? ☐ Sí ☐ No

Cuál: _____

Si recuerda el diagnóstico señale:

☐ Sífilis ☐ Gonorrea ☐ Herpes ☐ VerrugasSabe si su pareja ha tenido alguna infección sexual? ☐ Sí ☐ No

Cuál: _____

Si recuerda el diagnóstico señale:

☐ Sífilis ☐ Gonorrea ☐ Herpes ☐ Verrugas

¿Cuánto tiempo hace que se hizo su último Papanicolaou?

¿Cuál fue el resultado de su último Papanicolaou?

☐ Normal o negativo ☐ Inflamación o infección ☐ Cáncer ☐ No recuerdo

ANEXO B

CARTA DE CONSENTIMIENTO

Se me ha informado que el cáncer del cuello de la matriz es causado muy frecuentemente por la presencia de un virus llamado VPH.

Se me ha invitado a participar en un estudio de investigación en el que pretenden identificar la infección por este virus en mujeres sin manifestaciones de enfermedad.

Para dicho estudio se requiere únicamente la toma de una muestra del cuello de mi matriz obtenida al mismo tiempo que la prueba de Papanicolaou.

Además se me solicita la contestación verídica de un pequeño cuestionario sobre mis hábitos a partir de que inicié mi actividad sexual, información que me garantizan se manejará en forma anónima y absolutamente confidencial.

Se me ha asegurado que dicha prueba no implicará ningún riesgo y ningún costo económico para mí.

También me han explicado que si me arrepintiera de colaborar con dicho estudio, no influirá en el resultado de la prueba de Papanicolaou, así como de cualquier otro estudio o tratamiento que requiera en el futuro en este Hospital Universitario “Dr. José E. González”.

Yo, _____ expreso mi libre consentimiento para colaborar en este estudio:

Firma: _____

Testigo: _____ Testigo: _____

Fecha:

Nombre y firma del investigador: _____